

**SERUMPROTEINSPIEGEL UND THIOPENTALNARKOSE.
EINE EEG-ANALYSE.**

Birgit Huber

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0039

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 25563

Printed in Germany

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)
Anästhesie-Abteilung
(Leitung: Prof. Dr. A. Doenicke)

SERUMPROTEINSPIEGEL UND THIOPENTALNARKOSE.
EINE EEG-ANALYSE.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Birgit Huber
aus
Weiden/Opf.

München 1974



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.1.1974

INHALTSVERZEICHNIS

	S.
A. EINLEITUNG	4
B. PROBLEM	5
a) Problemkontext	
b) Problemansatz	
c! MATERIAL	8
D. METHODE	8
1. Medikation	8
2. Versuchsvorbereitungen	10
3. Versuchsablauf	12
4. Meßgrößen	12
5. Geräte	15
6. Befundauswertung	15
a) EEG	15
1. Analyse der Grundtätigkeit im EEG	15
2. Erfassung der Vigilanz bzw. Schlaftiefe	17
3. Relative Häufigkeit der Schlafstadien	17
4. Einteilung in Narkosephasen	17
5. Analyse der Graphoelemente	18
a) Sigma-Aktivität	
b) Rho-Wellen	
b) Okulogramm	19
c) Puls	19
d) Mechanogramm	19
e) Statistische Auswertung	19
E. ERGEBNISSE	
I. EEG	20
1. Ausgangsverhalten im EEG	20
a) Analyse des Regelmanßes	
b) Analyse der Amplitudenhöhe	
c) Korrelation zwischen Regelmanß und Amplitude	

	S.
2. Verlauf der Schlafstadien	21
3. Relative Häufigkeit der Schlafstadien	25
4. Narkosephasen	25
a) Latenz	
b) Phase des Anflutens	
c) Maximale Wirkung	
d) Dauer der Narkose	
e) Sekundäre Wirkungszeit	
f) Ungewöhnlicher Narkoseverlauf	31
5. Graphoelemente	31
1. K- und V-Komplexe	33
2. δ -Aktivität	33
a) Begriffsklärung	
b) Proz. H äufigkeit bezogen auf die einzelnen Schlafstadien	
c) Proz. H äufigkeit bezogen auf die Gesamt-ableitungszeit	
d) δ -Aktivität im Mittel	
3. Rho-Wellen	36
II. Okulogramm	38
1. Rasche Augenbewegungen (RAB)	38
a) Proz. Häufigkeit bezogen auf die einzelnen Schlafstadien	
b) Mittlerer Verlauf	
2. Langsame Augenbewegungen (LAB)	39
a) Proz. Häufigkeit bezogen auf die einzelnen Schlafstadien	
b) Mittlerer Verlauf	
III. Puls	42
a) Atropinprämedikation	
b) 5mg- Serie	
c) Serie 5mg/Serumkonzentrat	
d) Abnormer Pulsverlauf	
e) Vergleich der Thiopentalwirkung auf EEG und Puls	

	S.
IV. Mechanogramm	47
V. Zusammenfassender Vergleich beider Serien	47
1. Relative Häufigkeit der Schlafstadien	
2. Phasenverlauf der Narkose	
3. Stadien des Abflutens	
4. Proz. Häufigkeit der α -Aktivität bezogen auf die einzelnen Schlafstadien	
5. Proz. Häufigkeit der σ -Aktivität bezogen auf die Gesamtableitungszeit	
6. Mittlerer Verlauf der σ -Aktivität	
7. Proz. Häufigkeit der Rho-Wellen bezogen auf die einzelnen Schlafstadien	
8. Proz. Häufigkeit der RAB bezogen auf die einzelnen Schlafstadien	
9. Proz. Häufigkeit der LAB " " "	
10. Pulsfrequenz	

E. DISKUSSION	50
1. Klärung und Abgrenzung der Versuchsbedingungen	
2. Narkosephasen, Narkosedauer, postnarkotischer Schlaf und Proteinbindung	
3. Pharmakologischer Effekt von Thiopental auf die Graphoelemente:	52
a) K- und V-Komplexe	
b) σ -Aktivität.	54
1. Bedeutung der Grundtätigkeit	
2. σ -Aktivität im physiologischen Schlaf und in Thiopentalnarkose	
3. σ -Aktivität in Thiopentalnarkose ohne und mit Serumkonzentrat	
α) Serienvergleich	
β) Wirkung von Thiopental auf subkortikale Hirnfunktionen	
γ) σ -Aktivität im Vergleich mit dem Okulogramm	
δ) Hypothese	
c) Rho-Wellen	
4. Wirkung von Thiopental auf das Herz-Kreislauf-System	57
F. ZUSAMMENFASSUNG	58

A. EINLEITUNG

Dem EEG fällt in der wissenschaftlichen Untersuchung der narkotischen Wirkung von Pharmaka eine besondere Rolle zu. Als ein äußerst empfindlicher Indikator für die Bewußtseinslage (im Sinne kortikaler Aktivität) registriert es auch kurzzeitige Veränderungen derselben kontinuierlich und ohne störende Außenreize (Doenicke et al.(12)).

Die Analyse der EEG-Stadien gibt Aufschluß über den Bewußtseinsgrad in Narkose. Spezifische Korrelationen zu Stoffwechselvorgängen, etwa zur Plasmakonzentration des Narkotikums (Brand et al.(4)) herzustellen, gelang bisher selten. Die mit Hilfe der Elektroenzephalographie gewonnenen Ergebnisse können nur im Zusammenhang mit anderen biochemischen und physiologischen Befunden beurteilt werden.

Die vorliegenden EEG-Untersuchungen von Thiopentalnarkosen bilden einen Teil eines größeren Forschungsprojekts (Abb.1). Es wurden zugleich mit ihnen die Thiopentalkonzentration und die Cholinesteraseaktivität im Blut, die Blutgase bestimmt und das Blutbild analysiert. Die Ergebnisse werden in anderen Arbeiten dargestellt.

B . Problem

a) Problemkontext:

In der Geschichte der Narkose spielt die Ablösung der Äthernarkose durch das von Lundy 1934 entwickelte Thiopental eine wichtige Rolle. Von den Patienten als angenehmer empfunden, fand das neue Narkotikum sehr rasch den Weg in die Praxis.

Die folgende Erforschung dieses Thiobarbiturates brachte präzisere Aussagen über die physiologische Wirkung des Thiobarbituratmoleküls im ZNS in Abhängigkeit von Dosis, Proteinbindung, physiko-chemischen Faktoren, Verteilung und Metabolismus.

- Dosis: Steigende i.v. applizierte Wirkdosen eines Pharmakon erhöhen den Wirkspiegel im Blut und damit die pharmakologischen Effekte. Genauere Abhängigkeiten konnten bei Thiopental zwischen Dosis und Schlafdauer aufgezeigt werden (Doenicke(13), Mann(28)).
- Proteinbindung: Nicht das gesamte im Blut kreisende Thiopental ist pharmakologisch wirksam. Ein großer Teil ist an Plasmaproteine gebunden (Brodie et al.(5), Taylor et al.(40), Kurz(26,27)), kann somit die Blutbahn nicht verlassen. Nur der geringere ungebundene Anteil kann ins Gehirn (Wirkort) eingehen, ins Gewebe abwandern (Verteilung) und der biochemischen Veränderung anheimfallen (Metabolismus).
- Physiko-chemische Faktoren: Das Passieren von Lipidmembranen und ähnlichen Schranken und das Eindringen in Gehirn und andere Gewebe hängt vom Dissoziationsgrad und der Lipidlöslichkeit des Pharmakons ab. Ionisierte Moleküle dringen schlecht durch (Brodie et al.(7)). Die

- kurze Latenz und rasche Wirkung am Gehirn nach Thiopental-injektion hängen von dem geringen Ionisationsgrad des Thiopental -61,3% bei $p_H=7,4$ nach Brodie et al.(7)- und seiner hohen Lipidlöslichkeit ab: Verteilungskoeffizient Heptan/wasser undissoziiert = 1,8 (Price et al.(31), Gaudette and Brodie (19), Goldstein and Arnow (20), Dayton et al.(9), Doenicke(10,11), Doenicke et al.(12), Kurz(26)). Der Eintritt von Thiopental ins Gehirn ist wahrscheinlich begrenzt durch die zerebrale Durchflußrate (Marc et al. (29), Dundee(14)). Diese wiederum hängt von Verhältnissen des Herz-Kreislaufsystems ab, was bei Patienten mit Herzkrankheiten eine Veränderung des Wirkungseintritts zur Folge hat (Hunter(22)).
- Verteilung: Die Annahme, daß beim raschen Abfall der Plasmakonzentration von Thiopental und der Umverteilung des Narkotikums in andere Körpergewebe die Speicherung in den Fettdepots die entscheidende Rolle spiele (Brodie et al.(5)), mußte bald nach Untersuchungen der genauen zeitlichen Verteilung in den Geweben aufgegeben werden (Goldstein and Arnow (20)). Nach Price(33) hängt die Verteilung eines i.v.-Narkotikums von der Aufnahme in jene Organe ab, die eine gute Durchblutung besitzen. So verteilt sich Thiopental innerhalb einer Minute nach Injektion zu 90% der Dosis in den gut durchbluteten Organen wie Gehirn, Herz und Leber, wird dann weiter abgegeben an die weniger gut durchbluteten Organe wie Muskel, Bindegewebe, Skelett. Fettgewebe wird so langsam durchblutet, daß es erst nennenswerte Konzentrationen an Thiopental aufgenommen hat, wenn das Gehirn bereits über 90% seines Gipfelwerts verloren hat (Price(33)).
 - Metabolismus: Der Abbau von Thiopental im Körper erfolgt durch Demethylierung, Desulfurierung und Oxydation. Durch Desulfurierung an C_2 entsteht Pentobarbital (Taylor et al. (41), Winters et al. (44), Söhring und Dietz (37), Frey et al. (18)), ein Abbauprodukt mit hypnotischen bzw. sedativem Effekt von längerer Wirkungsdauer, sodaß dieser Schritt keine unmittelbare Entgiftung bedeutet. Die Oxydation der Seitenkette mit der größeren Anzahl von C-Atomen, also C_5 (Block und Ebigt(2)), liefert zum größten Teil eine Säure

B . Problem

a) Problemkontext:

In der Geschichte der Narkose spielt die Ablösung der Äthernarkose durch das von Lundy 1934 entwickelte Thiopental eine wichtige Rolle. Von den Patienten als angenehmer empfunden, fand das neue Narkotikum sehr rasch den Weg in die Praxis.

Die folgende Erforschung dieses Thiobarbiturates brachte präzisere Aussagen über die physiologische Wirkung des Thiobarbituratmoleküls im ZNS in Abhängigkeit von Dosis, Proteinbindung, physiko-chemischen Faktoren, Verteilung und Metabolismus.

- Dosis: Steigende i.v. applizierte Wirkdosen eines Pharmakon erhöhen den Wirkspiegel im Blut und damit die pharmakologischen Effekte. Genauere Abhängigkeiten konnten bei Thiopental zwischen Dosis und Schlafdauer aufgezeigt werden (Doenicke(13), Mann(28)).
- Proteinbindung: Nicht das gesamte im Blut kreisende Thiopental ist pharmakologisch wirksam. Ein großer Teil ist an Plasmaproteine gebunden (Brodie et al.(5), Taylor et al.(40), Kurz(26,27)), kann somit die Blutbahn nicht verlassen. Nur der geringere ungebundene Anteil kann ins Gehirn (Wirkort) eingehen, ins Gewebe abwandern (Verteilung) und der biochemischen Veränderung anheimfallen (Metabolismus).
- Physiko-chemische Faktoren: Das Passieren von Lipidmembranen und ähnlichen Schranken und das Eindringen in Gehirn und andere Gewebe hängt vom Dissoziationsgrad und der Lipidlöslichkeit des Pharmakons ab. Ionisierte Moleküle dringen schlecht durch (Brodie et al.(7)). Die

- kurze Latenz und rasche Wirkung am Gehirn nach Thiopentalinjektion hängen von dem geringen Ionisationsgrad des Thiopental -61,3% bei $p_H=7,4$ nach Brodie et al.(7)- und seiner hohen Lipidlöslichkeit ab: Verteilungskoeffizient Heptan/wasser undissoziiert = 1,8 (Price et al.(31), Gaudette and Brodie (19), Goldstein and Arnow (20), Dayton et al.(9), Doenicke(10,11), Doenicke et al.(12), Kurz(26)). Der Eintritt von Thiopental ins Gehirn ist wahrscheinlich begrenzt durch die zerebrale Durchflußrate (Marc et al. (29), Dundee(14)). Diese wiederum hängt von Verhältnissen des Herz-Kreislaufsystems ab, was bei Patienten mit Herzkrankheiten eine Veränderung des Wirkungseintritts zur Folge hat (Hunter(22)).
- Verteilung: Die Annahme, daß beim raschen Abfall der Plasmakonzentration von Thiopental und der Umverteilung des Narkotikums in andere Körpergewebe die Speicherung in den Fettdepots die entscheidende Rolle spiele (Brodie et al.(5)), mußte bald nach Untersuchungen der genauen zeitlichen Verteilung in den Geweben aufgegeben werden (Goldstein and Arnow (20)). Nach Price(33) hängt die Verteilung eines i.v.-Narkotikums von der Aufnahme in jene Organe ab, die eine gute Durchblutung besitzen. So verteilt sich Thiopental innerhalb einer Minute nach Injektion zu 90% der Dosis in den gut durchbluteten Organen wie Gehirn, Herz und Leber, wird dann weiter abgegeben an die weniger gut durchbluteten Organe wie Muskel, Bindegewebe, Skelett. Fettgewebe wird so langsam durchblutet, daß es erst nennenswerte Konzentrationen an Thiopental aufgenommen hat, wenn das Gehirn bereits über 90% seines Gipfelwerts verloren hat (Price(33)).
 - Metabolismus: Der Abbau von Thiopental im Körper erfolgt durch Demethylierung, Desulfurierung und Oxydation. Durch Desulfurierung an C_2 entsteht Pentobarbital (Taylor et al. (41), Winters et al. (44), Jöhring und Dietz (37), Frey et al. (18)), ein Abbauprodukt mit hypnotischen bzw. sedativem Effekt von längerer Wirkungsdauer, sodaß dieser Schritt keine unmittelbare Entgiftung bedeutet. Die Oxydation der Seitenkette mit der größeren Anzahl von C-Atomen, also C_5 (Block und Ebigt(2)), liefert zum größten Teil eine Säure

mit einer Carboxylgruppe an C_4 der Seitenkette (Brodie et al. (5,6)), zum geringeren Teil einen Alkohol mit der Hydroxylgruppe an C_5 der Seitenkette (Cooper and Brodie (8)). Diese Oxydationsprodukte sind recht gut wasserlöslich, womit die starke Verminderung ihrer Rückresorption durch die Nierentubuli zusammenhängen dürfte (Block und Ebigt (2,3)).

Diese Abbauschritte, durch Enzyme der Lebermikrosomen gesteuert, gehen nur sehr langsam von statten, sodaß nach einer Dosis von 500 mg Thiopental nach 24 Stunden noch Plasmakonzentrationen nachzuweisen sind, die einen hypnotischen bzw. sedativen Effekt bewirken können (Frey et al. (17), Doenicke (13)). Bei maximaler Thiopentaldosierung wird die Leberatmung um $2/3$ gehemmt. Im Bereich der Flavoproteine wird die DPN-H-Oxydation total unterbunden (Cooper and Brodie (8), Scholz et al. (39,40)).

b) Problemansatz:

Ausgehend von den Versuchen von Kurz 1966 und den in vitro-Versuchen von Mannes (unveröffentlicht), nach denen hypothetisch eine Erhöhung von Serumprotein verlängerten narkotischen und postnarkotischen Schlaf infolge erhöhter Proteinbindung von Thiopental zur Folge haben müßte, wird diese Hypothese mit Hilfe elektroenzephalographischer Methoden geprüft.

Aufbauend auf den Untersuchungen der EEG-Stadien spontaner Vigilanzschwankungen von Kugler (25) und Solfrank (38), sollen außerdem der Einfluß von Thiopental auf die Graphoelemente des EEG unter den Versuchsbedingungen verschiedener Serumproteinspiegel untersucht werden.

C. MATERIAL

Versuchspersonen:

Um den spezifischen Effekt des Thiopental von den Effekten des postoperativen Stress zu scheiden, wurden 15 klinische Versuche an gesunden Personen durchgeführt. Ihre Meßdaten der Ausgangslage von RR, Puls und EEG lagen im Normbereich. Die EEG-Varianten des Ausgangsverhaltens waren auf die zwei Versuchsserien etwa gleich verteilt. Dadurch sollte ein sinnvoller Vergleich der Graphoelemente beider Serien ermöglicht werden (vgl. Tab.2,3 und Solfrank(38)). Die Versuchspersonen, die sich freiwillig zur Verfügung stellten, waren ausschließlich männlichen Geschlechts, 18 bis 30 Jahre alt und 62 bis 80 kg schwer.

Personen, die sich schon einmal zur Verfügung gestellt hatten, wurden nur in einem Abstand von 4-6 Wochen eingestzt, um eine Gewöhnung an Thiobarbiturate, die eine Adaption des ZNS und beschleunigten Abbau des Narkotikums zur Folge hat, auszuschließen (Remmer und Siegert(36)).

Die Untersuchungen erfolgten im August und September 1971.

D. METHODE

1. Medikation:

- a) Atropin : 0,5 mg zur Prämedikation. Appl. i.v.
- b) Thiopental : 5%-ige Lösung, Hersteller Firma Abbot
 - relative Dosis: 5mg/kg Körpergewicht
 - absolute Dosis: 310-400 mg
 - Applikation: i.v. (V. brachialis)
 - Injektionszeit: 10 sec

Die relative Dosis wurde auf das Körpergewicht und nicht -was genauer wäre (Mann(28))- auf die Körperoberfläche bezogen. Das erfolgt mit Rücksicht auf den in der Thiopentalforschung gängigen Modus, pro kg/KG zu dosieren.

Tab.1

Versuchspersonena) 5 mg:

Nr.	Signatur	Alter (Jhr.)	KG (kg)	abs.Dosis (mg)	Inj.geschw. (mg/sec)
1	HE Fr	23	75	375	37,5
2	AU Be	27	73	365	36,5
3	LA He	23	80	400	40,0
4	DE Ni	21	75	375	37,5
5	HO Fr	23	70	350	35,0
6	PA Ra	24	62	310	31,0
7	KA He	24	65	325	32,5
8	WA Ha	18	70	350	35,0
$\bar{x} \pm s$		22,9 $\pm 2,5$	71,3 $\pm 5,8$	356,3 $\pm$ 29,0	35,6 $\pm$ 2,9

b) 5 mg + Serumkonzentrat:

Nr.	Signatur	Alter (Jhr.)	KG (kg)	abs. Dosis (mg)	Inj.geschw. (mg/sec)
1	PO Kl	24	70	350	35,0
2	LA He	23	80	400	40,0
3	WE Pe	30	70	350	35,0
4	KA Na	24	70	350	35,0
5	HE Al	29	75	375	37,5
6	UN Jo	26	66	330	33,0
7	KO Mu	23	62	310	31,0
$\bar{x} \pm s$		25,6 $\pm 2,9$	70,4 $\pm 5,8$	352,1 $\pm$ 29,1	35,2 $\pm$ 2,9

Zeicherklärung: KG= Körpergewicht

abs. Dosis= absolute D.

 $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = Standardabweichung

c) Serumkonzentrat: Hersteller Biotest

Zusammensetzung: $p_H = 7,5$

Protein 25,2 g/100 ml

relative % Albumin 71,5

γ -Globulin 13,2

Na 167 mval/l

K 0,3 "

Ca 0,9 "

Cl⁻ 127 "

Dosis: 40ml

Applikation: i.v. (Vena brachialis)

Injektionszeit: 2 min

Inj.geschwindigkeit: 3,3 ml/10 sec

2. Versuchsvorbereitungen:

Der Raum war ruhig und hell. Zur bipolaren Ableitung wurden die 11 (eine Erdungselektrode) stiftförmigen Elektroden (Auflageflächen mit Flanell umhüllt und in physiol. NaCl-Lösung getränkt) mit Hilfe einer Elektrodenhaube Typ Ediswan in zwei paramedianen Reihen angelegt, in gleichen Abständen von 6-7 cm voneinander frontal, präzentral, zentral, temporal und occipital (Ableitungsschema nach Jung). Zudem wurden noch 2 Spezialelektroden an den beiden lateralen Augenwinkeln befestigt. Die Versuchspersonen legten sich möglichst entspannt rücklings auf eine gepolsterte Liege mit Nackenstütze. Hierauf wurden die Blutdruckmanschette, die Elektroden für die 1. Ableitung des EKG und der Philips Erschütterungsmesser (am Fußende des Bettes) angebracht. Der Arzt, der den Fortgang des Versuches beaufsichtigte, legte dann am rechten und linken Unterarm jeweils eine verschließbare Dauerkanüle für Injektion und Blutentnahme an.

Der Versuch begann jeweils um 7 Uhr 30 morgens. Die Versuchspersonen waren dabei nüchtern.

Versuchsaufbau siehe Abb. 1

Versuchsanordnung

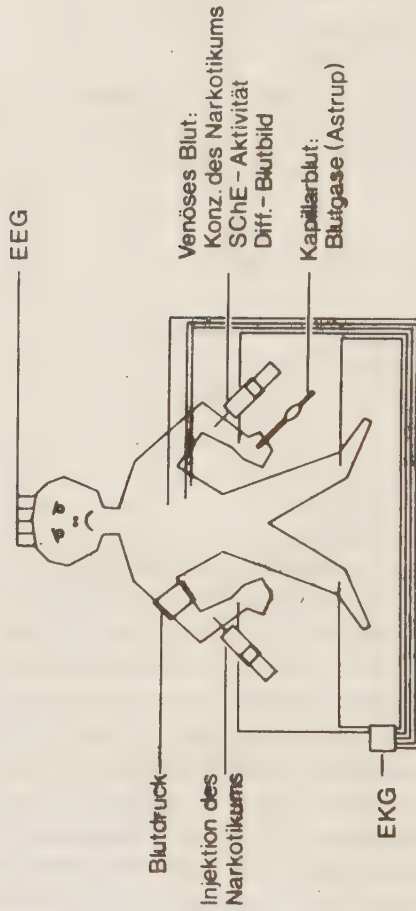


Abb. 1 Zusammenfassender Versuchsaufbau mit Angabe aller vom Team ausgeführten Untersuchungen.

3. Versuchsablauf: schematisiert dargestellt

Zeit	Manipulation
-16.min	Ableitungsbeginn und Prüfung des Lidschlußeffektes (d.h. Aufforderung zum kurzzeitigen Öffnen und Schließen der Augen)
-15.min	Prämedikation mit 0,5 mg Atropin
0.min	Injektion von Thiopental, Inj.zeit 10 sec
	Serie a) 5mg Thiop./kg KG
	" b) " " und anschließend 40ml Serumkonzentrat innerhalb von 2 min
48.min	Prüfung des Lidschlußeffektes
50.min	Ende der Ableitung

In der 1., 3., 6., 10., 15. und 30.min fanden Blutabnahmen statt.

4. Erfasste Größen:

- a) Simultanregistrationen auf dem Neuroscript-Gerät: Abb. 2
 - EEG: Zur visuellen Beurteilung der Schlafstiefen (Kanal 1-8)
 - Okulogramm: Zur Erfassung von RAB und LAB (Kanal 10)
 - EKG: Zur Feststellung der Pulsfrequenz (Kanal 9)
 - Mechanogramm: Zur Erfassung jeglicher Erschütterungen, Massenbewegungen, Myokloni (Kanal 11)
- b) Blutentnahmen: Zur
 - Bestimmung der Thiopentalkonzentration und der Cholinesteraseaktivität
 - Auszählung des Blutbildes
 - Bestimmung der Blutgase (Astrup)

Die Blutauswertungen, unter b) aufgeführt, sind eigenen Arbeiten vorbehalten, müssen aber zum Erfassen des Gesamtproblems herangezogen werden.

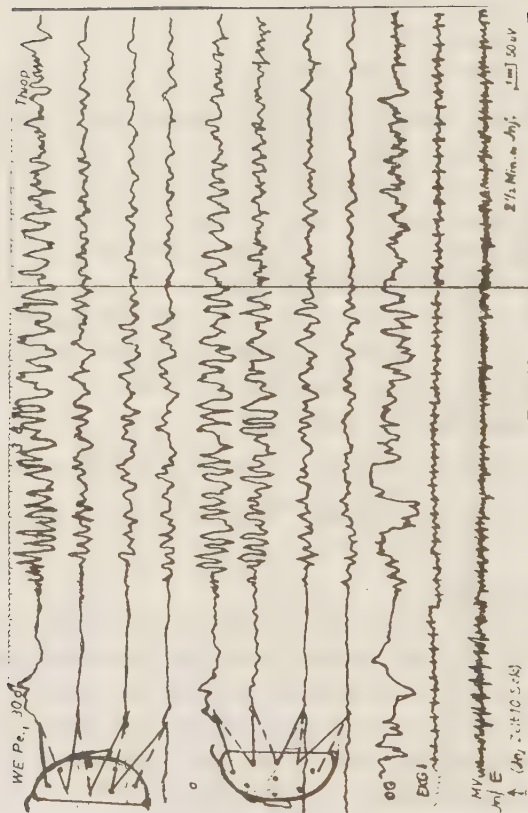


Abb. 2 a): Polygraphische Aufzeichnung von EEG, Okulogramm, EKG und Mechanogramm: Zur Zeit der Injektion und 2 1/2 min nach Injektion.

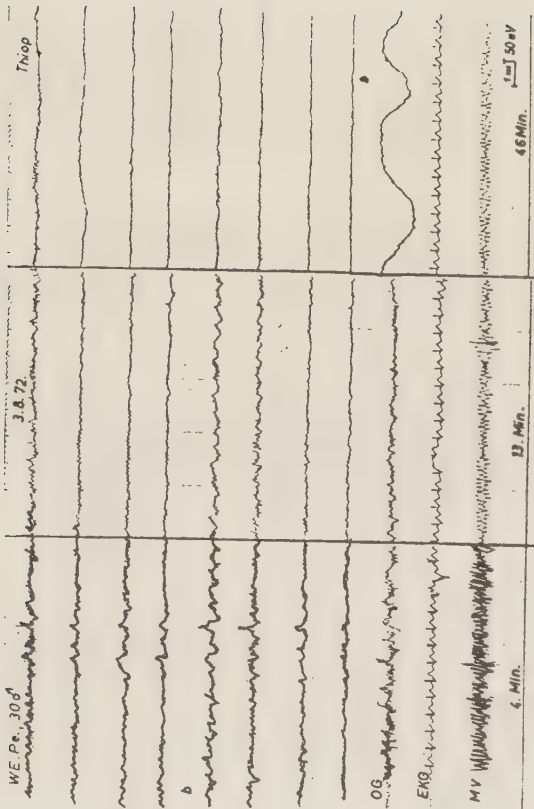


Abb. 2 b): Polygraphische Aufzeichnung von EEG, Okulogramm EKG und Mechanogramm: 4 min, 13 min. und 46 min nach Injektion.

5. Geräte:

Der Neuroskript Ee-97/12 der Firma Hellige, der zur Simultanschreibung von EEG, Augenbewegungen, EKG und MV verwendet wurde, wurde in betriebswarmem Zustand geeicht. Zur Eichung der Verstärker wurden über die Kalibriereinheit $50 \mu\text{V}$ auf die Verstärker übertragen. Mit Hilfe kontinuierlicher Regler wurden alle Verstärker auf gleiche Ausschlagshöhe, d.h. gleiche Empfindlichkeit eingestellt. $50 \mu\text{V}$ entsprachen 6mm.

Diese Empfindlichkeit wurde für die Kanäle 1-8 und 10 (EEG, Augenbewegungen) beibehalten, dagegen die Verstärkung der Kanäle 9, 11 (EKG, MV) so verändert, daß die registrierten Größen gut auswertbar waren.

Es wurde mit einer oberen Frequenz ("Frequenzblende") von 70 Hz gearbeitet. Die untere Grenzfrequenz oder "Zeitkonstante" betrug mit Ausnahme des EKG-Kanals 0,3 sec. Die Zeitkonstante des EKG-Kanals betrug 1,5 sec.

Stets wurde eine Papierlaufgeschwindigkeit von 15 mm/sec verwendet.

6. Befundauswertung:

a) EEG

1. Analyse des Ausgangsverhaltens, d.h. der Grundtätigkeit des EEG:

Die Grundtätigkeit des EEG wurde nach 2 Gesichtspunkten analysiert:

a) nach dem Regelmaß:

Man unterscheidet regelmäßige und unregelmäßige Normvarianten. Das regelmäßige EEG zeigt einen ausgeprägten α -Rhythmus, β -Wellen nur in kurzen Serien und kleiner Amplitude in den Präzentralregionen, δ -Wellen sind kaum erkennbar (entspricht dem α -EEG nach Jung).

Das unregelmäßige EEG weist einen α -Rhythmus mit $\pm 1,5/\text{sec}$ Streuung auf (entspricht dem unregelmäßigen EEG nach Jung).

DEMENT/K.	LOOMIS	GIBBS	VERHALTEN	A ₉	ROTH	FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
			Wachheit			Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	very slight sleep	Ermüdung	A ₁ A ₂	1.	α -Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
	B		Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ σ klein, θ mittelhoch σ mittelhoch, θ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. keine Vertex-W.
II	C	light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe θ + σ , 30 % d. Zeit hohe θ , 50 % d. Zeit langs. θ , fast kont.	K-Komplexe
III	D	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ -Aktivation
IV	E	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ , hoch kontinuierlich	keine
V REM		early morning sleep	Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.

Abb. 3 Einteilung der Schlafstadien nach LOOMIS, modifiziert von KUGLER

c) nach der Höhe der Amplituden:

Die Amplituden wurden in Gruppen bis 20 μV , bis 40 μV und bis 60 μV gereiht.

2. Erfassung der Vigilanz bzw. Schlaftiefe:

Die EEG-Kurven wurden in Intervallen von 40 sec nach einer von Kugler modifizierten Klassifikation von Loomis visuell beurteilt. Abb.3

Alle somit gewonnenen Stadienbezeichnungen stellen Mittelwerte von 40 sec- Intervallen dar. Die Einteilung von Schlafstadien und Anästhesiestadien erfolgte nach gleichen Prinzipien. Unterschiede zwischen Narkose und postanästhetischem Schlaf können daher nicht an den Schlafstadienkurven abgelesen werden.

3. Relative Häufigkeit der Schlafstadien:

Zunächst wurde für jeden Versuch einzeln der prozentuale Anteil der verschiedenen Schlafstadien A, B usw. an der Ableitungszeit von 50 min errechnet (100% entspricht 750 Werten auf Grund der 40-sec-Intervallanalyse). Daraus wurden dann serienweise Mittelwerte gebildet.

4. Einteilung in Narkosephasen:

Den EEG-Kurven wurden auch die zeitlichen Daten von Latenzzeit, Dauer des Anflutens, Dauer der maximalen Wirkung, Eintritt der verschiedenen Schlafstadien entnommen und Mittelwerte davon errechnet.

5. Analyse der Graphoelemente:

Vertexwellen und K-Komplexe wurden in 40 sec- Epochen in absoluten Zahlen, Theta-, Rho-Wellen und Sigma-Aktivität in Indexzahlen ausgedrückt (Erläuterung des Index S.) und tabellarisch zusammengefaßt.

a) Sigma-Aktivität (= Rasche Aktivität):

1. Prozentuale Häufigkeit der Sigma-Aktivität bezogen auf die einzelnen Schlafstadien:

Die Indexwerte der Sigma-Aktivität, die zeitlich einem bestimmten Schlafstadium zugeordnet sind, wurden serienweise (Serie a) 5mg Th./kg KG; Serie b) 5mg Th./kg KG + Serumkonzentrat) gemittelt. Da es sich bei den Indexwerten um Prozentzeiten handelt, durften in der graphischen Darstellung Abb.9 die Indexwerte als Prozentangaben erscheinen (bezogen auf ein Schlafstadium von 40 sec Dauer).

2. Prozentuale Häufigkeit der Sigma-Aktivität an der Gesamtableitungszeit:

Für jeden einzelnen Narkoseversuch wurden alle während der Ableitungszeit von 50 min erstellten Indexwerte der Sigma-Aktivität summiert und auf den Wert 750 (75 40sec-Intervalle mit einem möglichen Index von 10), der einem 100%-igen Auftreten der Sigma-Aktivität während der Ableitungszeit von 50 min entsprechen würde, bezogen. Die so erhaltenen Werte wurden noch serienweise gemittelt.

3. Serienweise Berechnung der Mittelwerte:

Sie erfolgte in 40 sec-Intervallen und wurde in Abb.11 graphisch festgehalten.

b) Rho-Wellen:

Ihre Häufigkeit in den einzelnen Schlafstadien wurde analog zur Sigma-Aktivität (1.) berechnet.

b) OKULOGRAMM:

Die Menge der Augenbewegungen wurde in 40 sec-Epochen abgeschätzt und in Indexzahlen ausgedrückt (Indexerklärung S.19). Rasche Augenbewegungen (RAB) und langsame Augenbewegungen (IAB) wurden getrennt ausgewertet:

1. Prozentuale Häufigkeit von RAB bzw. LAB bezogen auf die einzelnen Schlafstadien:
Analog der Sigma-Aktivität.
2. Serienweise Berechnung der Mittelwerte und graphische Darstellung.

c) PULS:

Anhand der 1. Ableitung des EKG wurden die Pulsschläge pro min ausgezählt. Die Pulsfrequenzsteigerung, zeitliche Daten wie Latenz, Maximumsbeginn und -dauer, Erholung wurden in einer Tabelle festgehalten.

d) MECHANOGRAMM:

Die registrierten Mikro vibrationen wurden in 40 sec-Epochen geschätzt und in Indexzahlen ausgedrückt.

Index:

(Er gilt für a 4, b und d)

Die Indexzahl 10 entspricht einem 100%-Index, d.h. während der ganzen Epoche von 40 sec waren entsprechende Sigma-Aktivität, Rho-Wellen, Augenbewegungen bzw. Mikro vibrationen vorhanden; die Indexzahl 0 kommt einem völligen Fehlen der geschätzten Erscheinungen gleich.

e) STATISTISCHE AUSWERTUNG:

1. Arithmetisches Mittel
2. Standardabweichung
3. Student t-Test

E. ERGEBNISSE

I. EEG

1. Ausgangsverhalten im EEG:

Das Beachten der Ausgangslage im EEG ist nicht nur praktisch wichtig im Hinblick auf einen normalen Narkoseverlauf, sondern auch theoretisch Voraussetzung für eine quantitative Auswertung der Graphoelemente. Hierauf wird in der Diskussion näher eingegangen werden.

a) Analyse des Regelmaßes:

Tab. 2	n Vp.	Serie	regelmäßig	unregelmäßig
	8	5mg Th./kg KG	5	3
	7	5mg Th./kg KG + Serumkonz.	6	1

b) Analyse der Amplitudenhöhe der Grundtätigkeit:

Tab. 3	n Vp.	Serie	bis	20µV	40µV	60µV	Mittel
	8	5mg Th./kg KG		2	6	0	35
	7	5mg Th./kg KG + Serumkonz.		1	5	1	40

Die beiden Versuchsserien dürfen in der Zusammensetzung der Versuchspersonen im Hinblick auf Regelmaß und Amplitudenhöhe der Grundtätigkeit des EEG als ungefähr übereinstimmend angesehen werden.

c) Korrelation zwischen Regelmaß und Amplitude:

		Amplitude		n Vp.
		10-25 μ V	25-60 μ V	
GT	regelm.	3	8	11
	unregelm.	3	1	4

Die regelmäßige Grundtätigkeit (GT) korreliert deutlich mit höheren Amplituden, die unregelmäßige mit niederen.

2. Verlauf der Vigilanz- bzw. Schlafstadien:

a) 5mg Th.-Serie:

Auf die Thiopentalinjektion folgte im Mittel eine Latenzzeit von 24 ± 4 sec, in der die EEG -Muster des Ausgangsverhaltens unverändert andauerten, bis Veränderungen eintraten: Dem Induktionsstadium B (charakterisiert durch rasche Wellen von 15-30/sec über den präzentralen Regionen, dann spindelig verlangsamt mit überlagerten θ -Wellen) schloß sich in rascher Folge das leichte Narkosestadium C (mit höherer β -Tätigkeit und α -Wellen), das mittlere D (Frequenz sinkt auf 3-2/sec, überlagerte θ -Wellen) und tiefe Narkosestadium E an (langsame δ -Wellen), das im Mittel nach 10 ± 5 sec erreicht wurde, wobei allerdings die Anflutungsgeschwindigkeiten starke individuelle Unterschiede aufwiesen. Die maximalen Stadien (5 der 8 Versuchspersonen erreichten das Stadium D₂, nur 3 E) hielten durchschnittlich 53 ± 10 sec an. Die anschließende rückläufige Abfolge der Stadien gliederte sich folgendermaßen: Das C₀-Stadium wurde im Mittel erreicht $2,1 \pm 0,26$ min nach Injektionsbeginn, B₀ nach $3,5 \pm 0,9$ min, A₁ nach $6,3 \pm 3,2$ min. Die starke Streuung der Werte weist auf die indi-

Mittelwerte der Schlafstiefe nach THOPENTAL (5mg/Kg KG). Inj. Zeit 10scc (8Vp.)

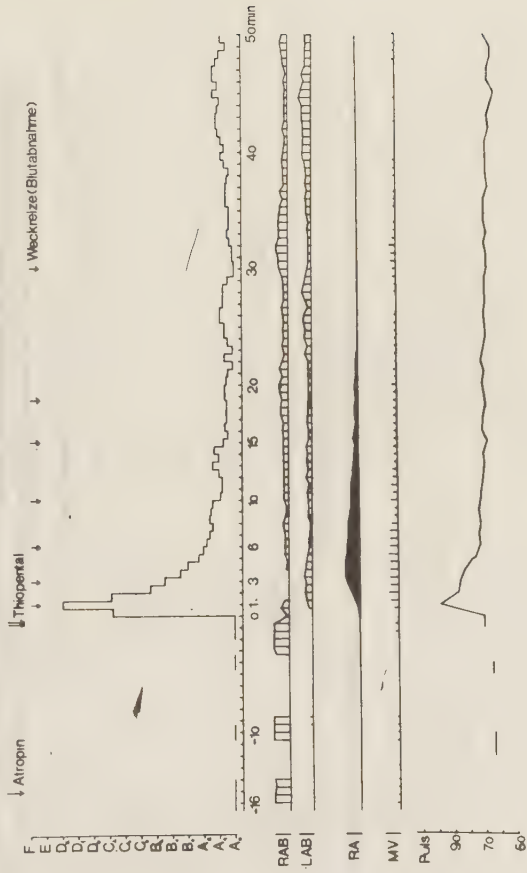


Abb. 4

Zeitlicher Verlauf von Schlafstadien, langsamen und raschen Augenbewegungen, σ -Aktivität(=RA), Pulsfrequenz und Mikro vibration in Thiopentalnarkose.

Dosierung: 5mg /kg KG

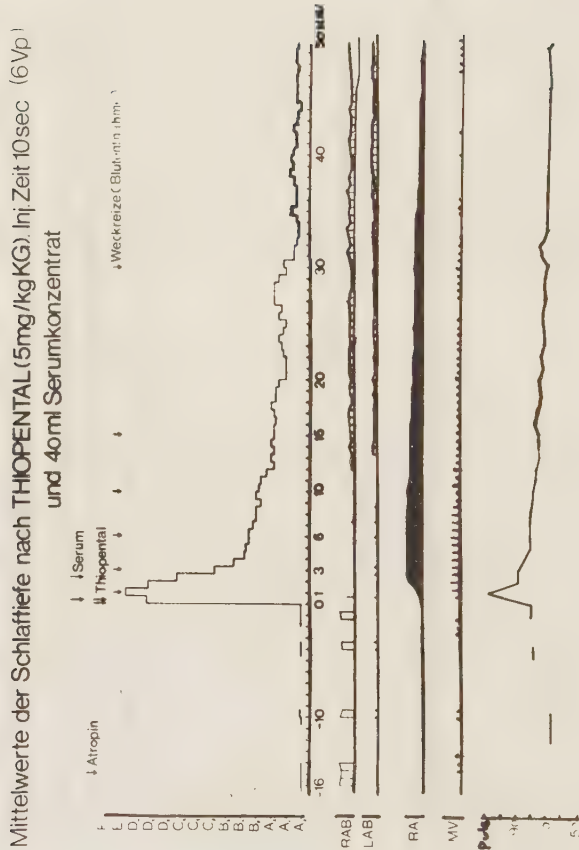


Abb. 5 Zeitlicher Verlauf von Schlafstadien, langsamen und raschen Augenbewegungen, σ - Aktivität (=RA), Pulsfrequenz und Mikrovibration in Thiopentalnarkose bei einer Dosierung von 5mg/kg KG + Serumkonzentratinfusion.

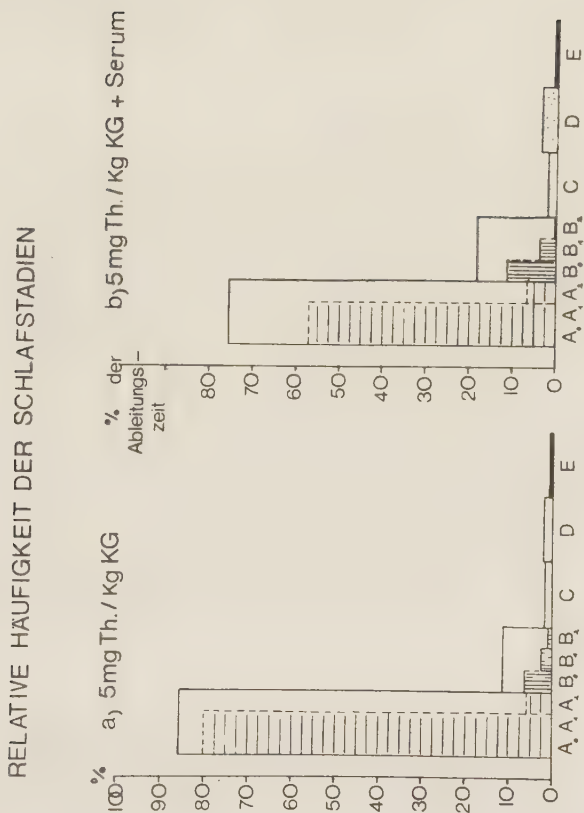


Abb. 6 Vergleichende Säulendarstellung der relativen Häufigkeit der einzelnen Schlafstadien an der Gesamt-ableitungszeit von 50 min in beiden Versuchsserien.

viduellen Unterschiede der Versuchspersonen in dieser Phase hin. Zwischen der 40. und 50. min konnten nochmals abweichend vom Ausgangsverhalten Ermüdungsstadien festgestellt werden.

b) 5mg Th.+Serumkonzentrat:

Hier traten die Veränderungen im EEG nach einer durchschnittlichen Latenz von 19 ± 2 sec auf. Das Anfluten der Narkose bis zum Erreichen der tiefen Schlafstadien dauerte im Mittel 7 ± 3 sec, die Geschwindigkeiten, in denen die einzelnen Schlafstadien durchlaufen wurden, zeigten auch hier individuelle Differenzen. Die tiefen Schlafstadien (4 Versuchspersonen erreichten E, 2 D₂) hielten im Mittel 78 ± 41 sec an. Das C₀-Stadium trat im Mittel $3,1 \pm 0,35$ min nach Injektionsbeginn wieder ein, B₀ nach $6,28 \pm 2,9$ min, A₁ nach $17,8 \pm 8,1$ min. Eine sekundäre Ermüdungsphase konnte wegen der relativ kurzen Ableitungszeit nicht registriert werden.

Abnormer Narkoseverlauf:

In dieser Versuchsserie konnte ein abnormer Narkoseverlauf verzeichnet werden. Auf ihn soll 3.31 näher eingegangen werden.

3. Die relative Häufigkeit der Schlafstadien:

Die relative Häufigkeit der Schlafstadien gibt den jeweiligen Anteil der Schlafstadien A, B, C usw. an der Gesamtableitungszeit von 50 min in % wieder: Tab.4

Eine graphische Darstellung findet sich in Abb.6

4. Narkosephasen:

Neben der Einteilung in Schlafstadien erfährt der Verlauf

Tab. 4 Relative Häufigkeit der Schlafstadien

Schlafstadien	5mg	5mg+Serumk.	Student t (Anteil an der Ableitungszeit in%)
E	$0,83 \pm 1,32$	$0,80 \pm 0,65$	
D	$2,15 \pm 1,45$	$3,46 \pm 0,65$	p= -
C	$1,16 \pm 0,79$	$1,86 \pm 0,65$	p= -
B	$10,14 \pm 10,79$	$18,35 \pm 2,85$	p= -
B ₂	$1,16 \pm 1,0$	$0,27 \pm 0,5$	
B ₁	$2,66 \pm 2,0$	$6,38 \pm 4,6$	
B ₀	$6,32 \pm 9,7$	$11,69 \pm 3,2$	
A	$85,72 \pm 11,28$	$75,53 \pm 3,82$	p= -
A ₂	$5,65 \pm 6,3$	$11,45 \pm 9,5$	
A ₁ - A ₀	$80,0 \pm 16,5$	$64,0 \pm 12,4$	

einer Narkose eine weitere zweckmäßige Systematisierung durch Einteilung nach einem funktionellen Zeit-Wirkungs-Schema. Hierbei kommt es zu folgender Gliederung: Tab.5,6

a) Latenzzeit:

Es handelt sich um die Zeit zwischen Injektionsbeginn und den ersten EEG-Veränderungen durch das Narkotikum.

5mg Th.: 24 ± 4 sec

5mg Th.+ Ser.: 19 ± 2 sec

b) Phase des Anflutens:

Sie reicht vom Zeitpunkt der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen bis zum Erreichen des tiefsten Narko-

Tab.5 Phasenverlauf der Narkose (in sec)

Serie	Latenz	Anfluten	Maximums- eintritt	Maximums- dauer	Abfluten
5mg Th.	24 ± 4	10 ± 5	34 ± 8	53 ± 10	87 ± 6
+ 5mgTh. Serum	19 ± 2	7 ± 3	26 ± 5	78 ± 41	104 ± 38

Tab. 6 Stadien des Abflutens

Serie	Erreichen von C ₀ (Nark.ende)	B ₀	A ₂	A ₁
5mgTh.	127 ± 16 sec	193 ± 30 sec	360 ± 192 sec	383 ± 192 sec
	$2,12 \pm 0,26$ min	$3,21 \pm 0,5$ min	$6,0 \pm 3,2$ min	$6,28 \pm 3,2$ min
5mgTh.	187 ± 21 sec	377 ± 177 sec	707 ± 315 sec	1073 ± 487 sec
+ Serum	$3,1 \pm 0,35$ min	$6,28 \pm 2,9$ min	$11,78 \pm 5,25$ min	$17,88 \pm 8,1$ min
Student t-Test	2p > 0,001	2p > 0,05	2p > 0,05	2p > 0,005

sestadiums.

Th.5mg : Ende 34 ± 8 sec nach Inj.beginn; Dauer : 10 ± 5 secTh.5mg+Ser.: Ende 26 ± 5 sec nach Inj.; Dauer : 7 ± 3 sec

c) Phase der maximalen Wirkung:

Sie ist die Dauer des tiefsten Narkosestadiums.

5mg Th.: Ende 87 ± 8 sec nach Inj.beginn; Dauer: 53 ± 10 sec

5mg Th.+Serum: Ende 104 ± 38 sec nach Inj.; Dauer: 78 ± 41 sec

d) Phase des Abflutens:

Sie erstreckt sich vom Beginn der ersten Wirkungsminde-
rung über das C_0 -Stadium, das dem Narkoseende gleichgesetzt
wird, bis zum Wiedereintritt des Ausgangsverhaltens.

5mg Th.: Ende, d.h. Erreichen von A_1 : $6,38 \pm 3,2$ min nach Inj.

5mg Th.+Serum: Ende $17,88 \pm 8,1$ min nach Inj.

Vgl. Tab.6

e) Dauer der Narkose:

Die Narkose setzt definitionsgemäß ein mit Beginn der
maximalen Wirkung und endet mit dem Unterschreiten des
 C_0 -Stadiums.

In der 5mg Th.-Serie betrug somit die Narkosedauer 93 ± 24 sec

In der Serie mit Serumkonzentrat dagegen 161 ± 26 sec.

f) Sekundäre Wirkungszeit:

Das Prädikat "short-acting" für Thiopental hat sich als
irreführend und falsch erwiesen. Denn dem Stadium völliger
Wachheit nach der Narkose folgen Perioden, in denen das
EEG mittleren Schlafsradien mit den zahlreichen Fluktua-
tionen des physiologischen Schlafes gleicht. Diese wurden
wegen der starken zeitlichen Streuung nicht genau fixiert.

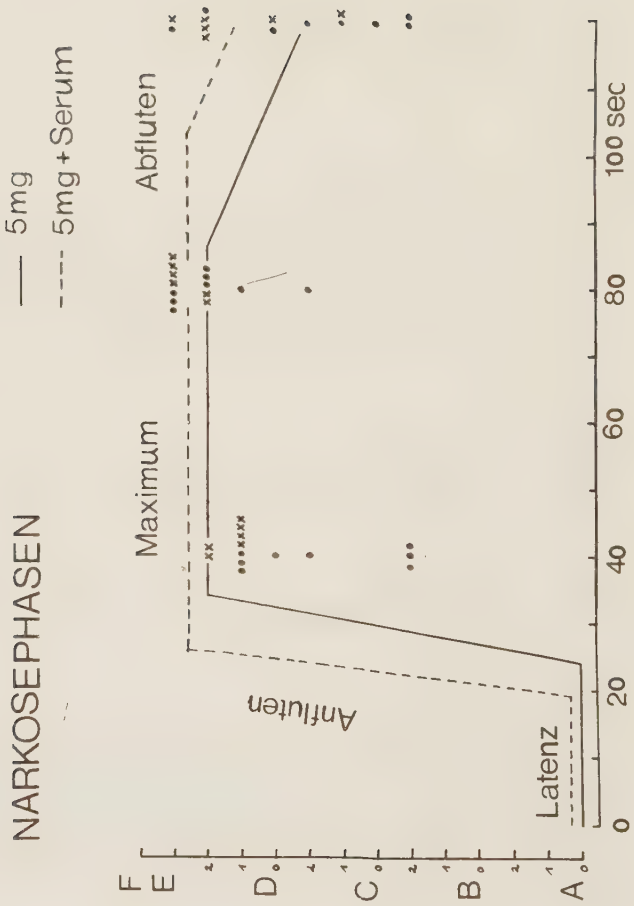


Abb. 7 Phasenverlauf der Narkose: Latenz ,Anfluten,Maximum und Abfluten innerhalb der ersten 120 sec nach Injektionsbeginn von Thiopental (Serienvergleich).

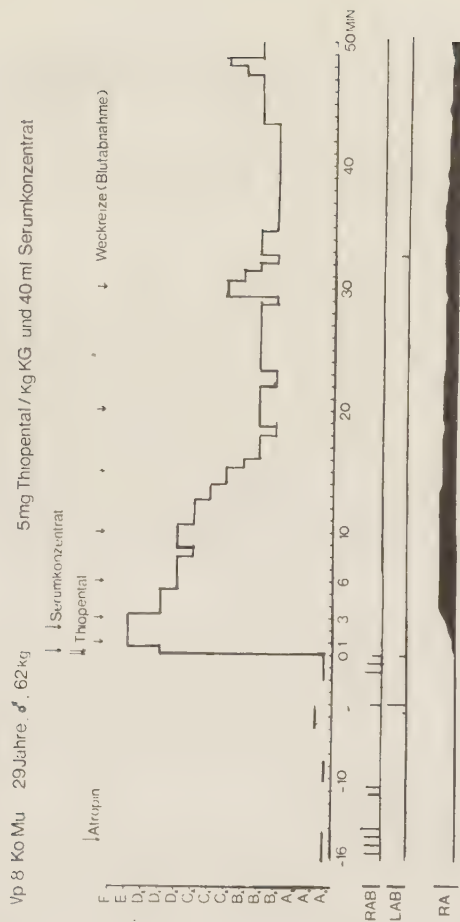


Abb.8 Abnormer Narkoseverlauf innerhalb der Serie 5mg Th./kg KG + Serumkonzentratinfusion: Nach raschem Wirkungseintritt nur sehr langsames Abklingen der tiefen und mittleren Schlafstadien.

Während in der 5mg Th.-Serie sekundäre Ermüdungsstadien bei allen Fällen zwischen der 40. und 50. min in Erscheinung traten, geschah dies in der Serie mit Serumkonzentrat nicht immer (was ein späteres Auftreten nach Ableitungsende nicht ausschließt).

g) Ungewöhnlicher Narkoseverlauf:

In den Ausgangsmustern des EEG normal (Spindelige 9/sec; 30 bis 40 μ V; geringe Unregelmäßigkeiten, vereinzelte überlagerte 4) zeigte Vp.7 in ihrer Reaktion auf die Injektion von 5mg Th./kg KG mit anschließender Serumkonzentratinfusion ein von der Norm abweichendes Verhalten.

Zum besseren Verständnis werden in folgenden Erläuterungen die mittleren Normwerte in Klammern beigelegt. Die in 40 sec-Intervallen ausgewertete EEG-Kurve ist in Abb.8 graphisch dargestellt.

Nach einer Latenzzeit von 28 sec (vgl. 19 ± 2 sec) und einer Anflutzeit von 6sec (7 ± 3 sec) setzte das tiefe Narkosestadium E ein. Das Maximum hielt 126 sec (78 ± 41 sec) an. D_0 wurde nach 6 min erreicht, C_0 (Narkoseende) nach 14,6 min (vgl. 3,1 min), B_0 nach 18,6 min (6,28 min). Nach Schwankungen gegen C_0 hin waren in der 50, min die A-Stadien noch nicht erreicht.

Die Anzahl der Graphoelemente und der Augenbewegungen hängen von der Schlaftiefe und vom Narkoseverlauf ab und waren dementsprechend verändert.

Der Puls zeigte eine normale Verlaufskurve.

5. Graphoelemente:

In den Narkoseableitungen wurden die besonderen Graphoelemente des physiologischen Schlafes analysiert. Tab.7

Graphoelemente

Tab.7

5 mg Th. ⑆ -Aktivität Rho-Wellen K-Komplexe Vertex-Wellen

Vp. 1	219			
2	82			2
3	205	72	1	
4	162			
5	164			
6	55			
7	45			
8	198	90		

5mg+

Serum

Vp. 1	224	10		
2	309	1		
3	647		13	
4	71	14		
5	402	8		
6	509			

Vp.7 wurde wegen abnormen Narkoseverlaufs ausgeschlossen.

Zeichenerklärung: ⑆ -Aktivität = -Spindeln

⌘ -Wellen = positive steile Wellen in den occipitalen Bereichen

K- Komplex = unspezifische Antwort auf einen Außenreiz im Schlaf(1-2 hohe, langsame Wellen denen eine Serie rascherer Wellen folgt)

1. In Thiopentalnarkose traten praktisch keine K-Komplexe und V-Wellen in Erscheinung, was für eine Blockade der diesen unspezifischen Reizantworten zugrunde liegenden Afferenzen spricht.

2. σ -Aktivität:

a) Begriffserklärung:

σ -Aktivität besteht aus β -Spindeln, rhythmischen, d.h. mit annähernd gleicher Dauer und (Form) in gesetzmäßigem Zusammenhang wiederkehrenden 13-14/sec - Wellen, deren Amplitude dabei regelmäßig an- und abschwilt.

σ -Aktivität tritt in den Schlafstadien B und C im EEG des physiologischen Schlafes auf.

b) Prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität bezogen auf die einzelnen Schlafstadien in Thiopentalnarkose:

Die Auswertung gemäß S.18 ergab folgendes Bild: Tab.8

σ -Aktivität: Tab. 8

Schlafstadien	Prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität im physiologischen Schlaf (nach Kugler 1972)	5 mg Thio./kg KG	5 mg Th. + Serumkonz.
A ₀	-	-	30,8%
A ₁	-	18,0%	50,2
A ₂	-	42,0	76,0
B ₀	7%	66,6	78,0
B ₁	31	98,3	90,0
B ₂	54	64,0	76,0
C ₀	4	100,0	100,0
C ₁	4	100,0	95,0
C ₂	-	87,5	100,0
D ₀	-	78,0	86,0
D ₁	-	50,0	50,0
D ₂	-	76,0	60,0
E	-	48,6	33,0

RASCHE AKTIVITÄT

IM PHYSIOLOGISCHEN
SCHLAF

bei 5 MG THIOP/Kg KG

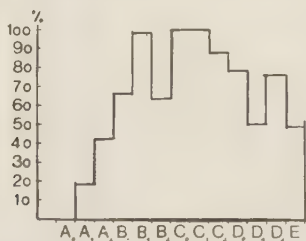
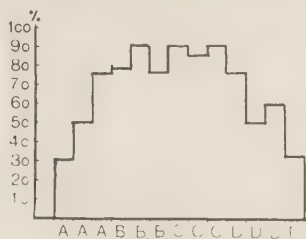
bei 5 MG THIOP/Kg KG
+ SERUMKONZENTRAT

Abb. 9 Darstellung der prozentualen Häufigkeit der θ -Aktivität(=RA),bezogen auf die einzelnen Schlafstadien. Vergleich beider Versuchsserien mit den Verhältnissen im physiologischen Schlaf.

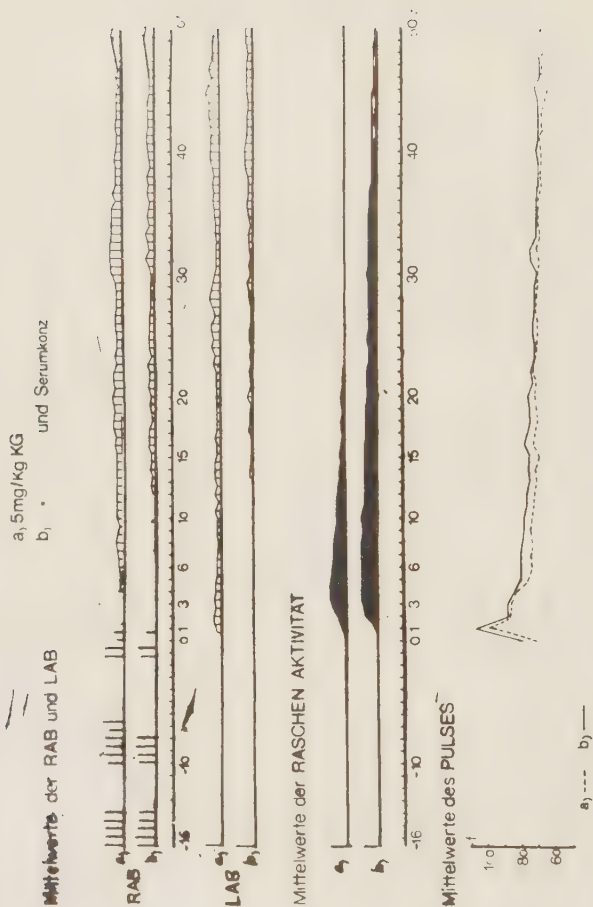


Abb. 11 Vergleich des mittleren Kurvenverlaufs der Augenbewegungen (rasche und Langsame), der α -Aktivität (=RA) und des Pulses der beiden Versuchsserien während der ersten 50 min nach Thiopentalinjektion.

Die σ -Aktivität trat in den beiden Serien besonders in den mittleren Schlafstadien B und C auf, in etwas geringerem Maße in den tieferen Schlafstadien D und E (Indexwerte 3-7). Nur in den Vigilanzstadien A_0 bis A_2 war eine Divergenz der Häufigkeit der σ -Aktivität zwischen den beiden Versuchsserien zu beobachten.

c) Prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität bezogen auf die Gesamtableitungszeit:

In der Serie 5 mg Th./kg KG trat die σ -Aktivität im Mittel in 19,9% der 50-minütigen Ableitungszeit in Erscheinung, in der Serie 5 mg Th./kg KG + Serumkonz. dagegen in 41,8%.

d) σ -Aktivität im Mittel:

- 5 mg-Serie: Abb. 5,11

Die σ -Aktivität trat zusammen mit den ersten narkotischen Wirkungen auf und erreichte spätestens nach 120 Sekunden (Erreichen von C_0) bei allen Versuchspersonen Indexwerte von 8-10. Gipfelwerte im Mittel von 7-9 fand man durchschnittlich von der 2. bis 8. Minute. Im Mittel nach 22 Minuten verschwanden die β -Spindeln vollkommen aus den EEG-Mustern.

- 5 mg + Serum: Abb. 6,11

Gleichfalls mit Beginn der Narkose auftretend erreichte die σ -Aktivität nach 120 Sekunden Indexwerte von 8-10. Werte im Mittel von 7-9 fanden sich durchschnittlich von der 2. bis 19. Minute. Die σ -Aktivität klang im Mittel erst nach der 48. Minute aus.

2. Rho - Wellen

Die prozentuale Häufigkeit der Rho-Wellen bezogen auf die einzelnen Schlafstadien in Thiopentalnarkose ergab folgendes Bild: Tab. 9

Tab. 9

Schlafstadien im physiol. Schlaf 5 mg Th./kg KG 5 mg Th./kg KG
+ Serumkonz

A ₀	1%		
A ₁	4		0,5%
A ₂	6	0,3%	1,1
B ₀	44	8,5	3,2
B ₁	21		0,8
B ₂	19		
C ₀	-		
C ₁	2		
C ₂	-		
D ₀	-		
D ₁	-		
D ₂	-		
E	-		

Die Rho-Wellen treten also nur in ganz geringem Maße auf, stets unter der 10%-Grenze, nur in den A₁ bis B₁-Stadien. Das maximale Auftreten fällt in die B₀-Stadien mit einer Häufigkeit von 8,5 bzw. 3,2%.

II. Okulogramm

1. Rasche Augenbewegungen (RAB):

Die raschen Augenbewegungen umfassen nicht nur Bulbusbewegungen, sondern auch Lidbewegungen.

a) Prozentuale Häufigkeit der RAB bezogen auf die einzelnen Schlafstadien in Thiopentalnarkose:

Die Auswertung gemäß S.19 ergab folgende Verteilung:
Tab. 10

Schlafstadien	5 mg Th./kg KG	5 mg Th./kg KG + Serum
A ₀	52,2%	42,8%
A ₁	16,4	27,0
A ₂	3,6	3,6
B ₀	0	0
B ₁	0	1,0
B ₂	25,0	-
C ₀	0	0
C ₁	0	0
C ₂	10,0	-
D ₀	-	-
D ₁	40,0	40,0
D ₂	0	10,0
E	0	0

10% entsprechen Index 1

Die Korrelation der RAB mit den einzelnen Schlafstadien bringt in den beiden Versuchsserien etwa gleiche Ergebnisse. Die RAB sind vor allem den Müdigkeitsstadien A₀ und A₁ zugeordnet, finden sich aber auch in tiefen Schlafstadien wie D₁ mit 40%. Ganz fehlen sie in den Schlafstadien B₀, B₁, C₀, C₁, D₂ und E.

b) Mittlerer Verlauf der RAB:

- 5 mg-Serie: Abb. 11

Vor der Thiopentalinjektion bewegten sich die Indexwerte bei allen Versuchspersonen um 9-10. Sofort mit Narkosebeginn fielen die RAB vollkommen aus. Beim Absinken der Narkose auf das B₀-Stadium und tiefer (vgl. oben!), im Mittel in der 4. Minute, setzten sie langsam wieder ein. Die mittleren Indexwerte lagen bei 3-7. Während der 40. und 50. Minute war eine Schwankungspause mit verminderten Indexwerten im Mittel von 2-3 entsprechend der Narkosephase der sekundären Wirkungszeit zu beobachten.

- Serie 5 mg + Serumkonz.: Abb. 11

Die RAB setzten entsprechen der verlängerten Narkosedauer erst in der 7. Minute wieder ein, zunächst nur sporadisch, nach durchschnittlich der 11. Minute dann in kontinuierlicher Folge mit mittleren Indexwerten von 2-5. Phasen verminderter RAB fehlten entsprechend der sekundären Narkosewirkung, da die Ableitung nur 50 Minuten dauerte.

2. Langsame Augenbewegungen (LAB):

Tabelle 11

Schlafstadien	5 mg Th./kg KG	5 mg Th./kg KG + Serum
A ₀	13,1%	12,7
A ₁	50,0	24,0
A ₂	67,0	32,2
B ₀	13,0	13,0
B ₁	20,0	11,0
B ₂	56,0	-
C ₀	0	0
C ₁	-	0
C ₂	45,0	-
D ₀	10,0	0
D ₁	6,0	0
D ₂	16,0	3,0
E	0	0

10% entsprechen Index 1

Bei langsamen Augenbewegungen handelt es sich um sinusförmige, koordiniert horizontal verlaufende Pendelbewegungen der Augenbulbi mit einer Dauer von mehreren Sekunden.

a) Prozentuale Häufigkeit der LAB bezogen auf die einzelnen Schlafstadien in Thiopentalnarkose:

Aus der Auswertung, beschrieben auf S. 19 ergaben sich die in Tab. 11 zusammengestellten Ergebnisse.

Trotz kleiner Differenzen (vor allem wegen der groben Auswertung in 10%-Einheiten) kann zwischen den beiden Versuchsserien eine Übereinstimmung der Häufigkeit der LAB in bestimmten Schlafstadien festgestellt werden. Eine Ausnahme bildet das A_1 und A_2 -Stadium, wo in der Serie 5 mg Th. + Serum weniger häufig als in der Serie 5 mg Th. ohne Serum auftreten. Die LAB erscheinen vor allem in den A- und B-Stadien, kaum in den D-Stadien, in den Stadien C_0 , C_1 und E fehlen sie ganz.

b) Mittlerer Verlauf der LAB:

- 5 mg-Serie: Abb. 4,11

Gemäß dem Narkoseverlauf setzten bei allen Versuchspersonen die LAB bereits nach der 1. Minute ein und wiesen während der 50-minütigen Ableitungszeit im Mittel Indexwerte zwischen 2 und 5 auf, außer zwischen der 40. und 50. Minute, der sekundären Wirkungsphase, wo erhöhte Indexwerte im Mittel von 5-7 zu verzeichnen waren.

- Serie 5 mg + Serumk.: Abb. 5,11

Das bereits im Mittel nach der 1. min noch stark vereinzelte Auftreten der LAB nahm entsprechen der verlängerten Narkose erst im Mittel nach der 13. Minute einen kontinuierlichen Verlauf mit durchschnittlichen Indexwerten von 1-3. Ein leichter Anstieg trat während der 40. und 50. Minute ein.

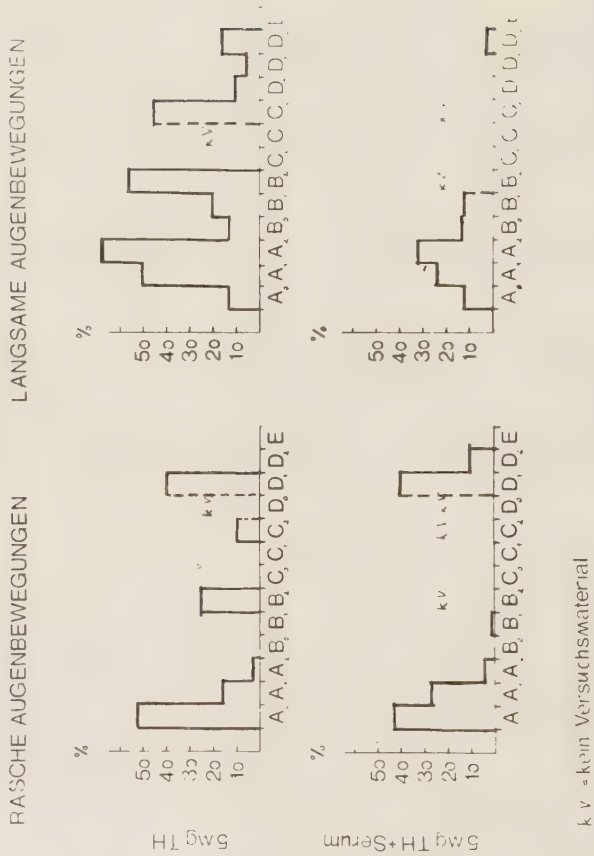


Abb. 12 Prozentuale Häufigkeit der raschen und langsamen Augenbewegungen,bezogen auf die einzelnen Schlafstadien. Serienvergleich.

III. Puls

a) Atropinprämedikation:

Genau 15 Minuten vor der Thiopentalinjektion wurden 0,5mg Atropin gespritzt, vor allem zur Verhinderung gefährlicher vagaler Reflexe.

Nach kurzzeitigen Veränderungen der Puls- (und Atem-) frequenz stellte sich bis zur Thiopentalinjektion wieder ein stabiles Frequenzniveau von etwa 70-76 Schlägen/min gegenüber der Frequenz von etwa 63/min vor Atropin ein.

b) 5 mg-Serie: Abb. 4,11

Die Frequenz der Ausgangslage (=zum Zeitpunkt der Thiopentalinjektion) betrug bei den 8 Versuchspersonen im Durchschnitt 70 ± 9 Schläge/min. Nach einer Latenzzeit im Mittel von 23 ± 5 sec nach Injektionsbeginn war bei allen Versuchspersonen innerhalb von 14 ± 8 sec eine Frequenzsteigerung von 18-42 Schlägen/min, d.h. im Mittel von 28 ± 8 Schlägen/min zu beobachten. Durchschnittlich in der $37. \pm 9$ Minute wurde also das Maximum mit 98 ± 9 Schlägen/min erreicht. Die Frequenzsteigerung betrug so im Mittel 41 ± 13 %. Die maximale Pulsfrequenz nahm nach einer Dauer von 75 ± 25 sec wieder ab und erreichte nach etwa 11 min die Ausgangslage, ohne sich dann ein weiteres Mal noch zu verändern.

Die einzelnen Daten sind in Tab. 12, 13 zusammengefaßt.

c) 5 mg + Serumkonzentrat: Abb. 5,11

Bei einer Ausgangslage von durchschnittlich 78 ± 14 Schlägen/min trat nach einer Latenzzeit im Mittel von 24 ± 2 sec eine Frequenzsteigerung auf, die nach einer Dauer von 7 ± 1 sec, also im Mittel in der $31. \pm 1$ min, das Maximum erreichte. Dabei nahm die Frequenz um 12 ± 45 Schläge/min zu, im Mittel also um 28 ± 12 /min, was einer 36 ± 20 %igen Steigerung entspricht. Das Maximum lag bei 106 ± 7 Schlägen/min und dauerte im Mittel 46 ± 1 sec. Nach etwa 10 min wurde die Ausgangslage wieder erreicht.

Tab. 12 Pulsfrequenzänderung

a) Serie 5 mg:

V_p	f_0	$f_{\max}$	d_f	$d_f \%$
2	72	105	33	45,8
3	66	99	33	50,0
4	60	102	42	70,0
5	84	108	24	28,6
6	58	78	20	37,0
7	72	102	30	41,6
8	66	96	30	45,5
17	78	96	18	23,0
$\bar{x} \pm s$	70 $\pm$ 9	98 $\pm$ 9	28 $\pm$ 8	41,6 $\pm$ 13,3

b) Serie 5 mg + Serumkonzentrat:

V_p	f_0	$f_{\max}$	d_f	$d_f \%$
2	90	108	18	20,0
3	69	114	45	65,2
7	96	108	12	12,5
9	72	102	30	41,6
4	63	96	33	52,3
$\bar{x} \pm s$	78 $\pm$ 14	106 $\pm$ 7	28 $\pm$ 12	35,6 $\pm$ 19,8

Tab 13 Phasenverlauf (in.sec)

Serie	Latenz	Frequenz- steigerung	Maximums- eintritt	Maximums- dauer in sec
5 mg	23 $\pm$ 5	14 $\pm$ 8	37 $\pm$ 9	75 $\pm$ 25
5 mg + Serum	24 $\pm$ 2	7 $\pm$ 1	31 $\pm$ 1	46 $\pm$ 1

p= -

p= -

2p < 0,05

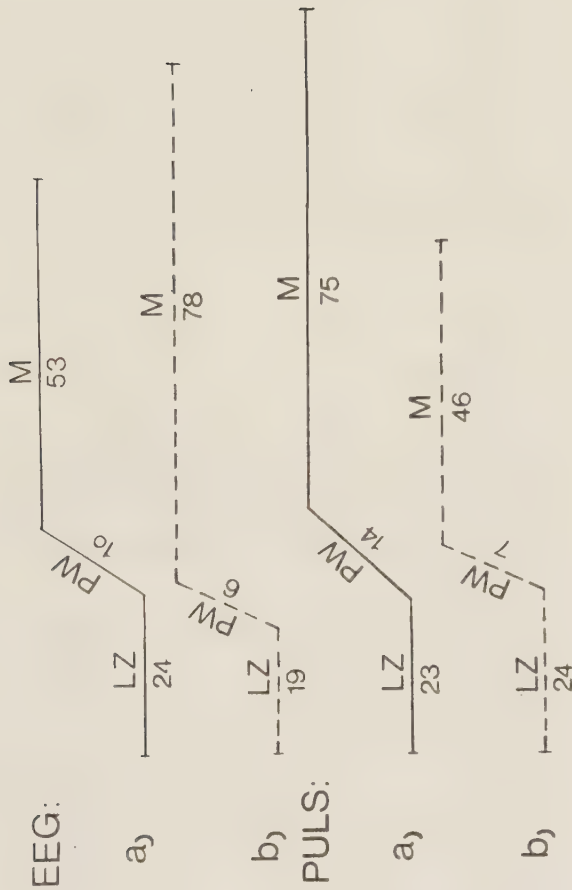


Abb. 13 Vergleichende Übersicht der Thiopentalwirkung auf EEG und Pulsverlauf.

Z eichenerklärung: LZ = Latenzzeit

PW = Primäre Wirkung

M = Maximum

a) Serie 5mg/kg KG Th.

b) Serie 5mg/kg KG Th. + Serumkonzentrat

d) Abnormer Pulsverlauf:

Vp.3 der Serie mit Serumkonzentrat wurde zur Berechnung der Mittelwerte nicht verwendet, da sie eine ungewöhnliche Kreislaufreaktion zeigte. Bei einer Pulsfrequenz von 63 Schlägen in der -16. min erfolgte nach der Atropinprämedikation ein starker Anstieg, so daß die Ausgangslage bei Thiopentalinjektion 111 Schläge/min betrug. Nach der Injektion fiel der zu erwartende Frequenzgipfel aus, der Puls fiel langsam und stetig ab und zeigte noch nach 40 min 90 Schläge/min.

e) Vergleich der Thiopentalwirkung auf EEG und Pulsfrequenz:

Abb. 13

1. Latenzzeit:

5mg-Serie: Die Latenz im EEG im Mittel von 24 ± 4 sec und die Latenz der Pulsfrequenzänderung von 23 ± 5 sec und ihre Standardabweichung unterscheiden sich nicht voneinander.

5mg+Serum: die Latenz von 19 ± 3 sec im EEG und die der Pulsfrequenz von 24 ± 2 sec waren annähernd gleich.

2. Anflutzeit:

EEG und Puls unterschieden sich innerhalb der Serien nicht.

5mg-Serie: EEG 10 ± 5 sec Puls 14 ± 8 sec

5mg+Serum: EEG 6 ± 3 sec Puls 7 ± 1 sec

3. Ende der maximalen Wirkung:

Während sich in der 5mg-Serie EEG und Puls nicht unterschieden, war in der Serie mit Serumkonzentrat das Pulsmaximum eher als das Narkosemaximum beendet.

5mg-Serie: EEG 85 ± 6 sec Puls 75 ± 25 sec

5mg+Serum: EEG 104 ± 38 sec Puls 46 ± 1 sec

4. Phase des Abflutens:

In der Zeit, um die Ausgangslage wieder zu erreichen, unterschieden sich EEG und Puls, in den verschiedenen Serien allerdings konträr.

5mg-Serie: EEG A₁ nach $6,28 \pm 3,2$ min Puls 11min

5mg+Serum: EEG " " $17,8 \pm 8,1$ min. Puls 10min

5. Sekundäre Wirkungszeit: Puls keine.

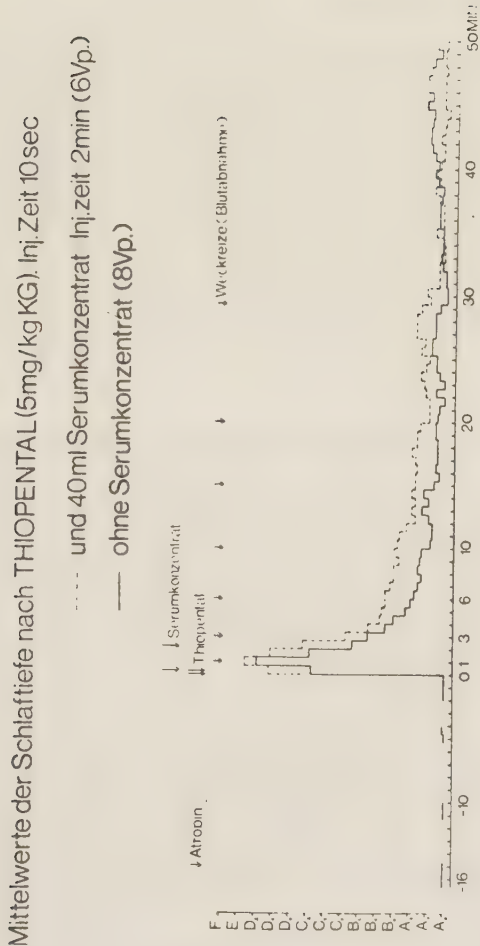


Abb. 10 Vergleich des mittleren Schlafstadienverlaufs beider versuchsreihen während der ersten 50 min nach Thiopentalinjektion.

IV. Leitungsgramm

Es stellt die elektrischen Korrelate jeglicher Erschütterungen dar. Ursache sind nur in wenigen Fällen spontane Muskelaktivitäten wie Myokloni, eher Massenbewegungen während der anfänglichen Narkosewirkung und zu Ende beim Erwachen und Reorientierungsreaktionen, vor allem aber Erschütterungen während der Blutabnahme. Da diese Erscheinungen nicht unbedingt bei allen Versuchspersonen synchron auftreten, liegt der Mittelwertsdarstellung der Nachteil einer Nivellierung auf. Abb. 2, 4, 5

V. Zusammenfassender Vergleich beider Serien:

1. Relative Häufigkeit der Schlafstadien: Abb. 6

Die Mittelwerte der prozentualen Anteile der Schlafstadien A bis E an der Gesamtableitungszeit von 50 min waren in den beiden Serien zwar unterschiedlich, wegen der starken Streuung auch allerdings nicht signifikant verschieden.

2. Phasenverlauf der Narkose:

Die Narkosephasen Latenz, Anfluten, Maximumseintritt und -ende unterschieden sich in den verschiedenen Versuchsserien nicht signifikant voneinander. Das Narkoseende dagegen, das mit Erreichen von C_0 eintritt, stellte sich in der Serie 5 mg + Serumkonzentrat signifikant später ein als in der 5 mg-Serie ($2p > 0,001$).

Narkoseende:	5 mg-Serie	2,12 ± 0,26 min	
	5 mg + Ser.	3,1 ± 0,35 min	$2p > 0,001$

3. Stadien des Abflutens:

Das verzögerte Abklingen der Narkosewirkung war in der Serie 5 mg + Serumkonzentrat sehr deutlich. B_0 wurde erst in der 6,2. min, etwa 3 min später als in der 5 mg-Serie erreicht ($2p > 0,05$), A_2 erst in der 11,7. min, also etwa 5 min später ($2p > 0,05$), A_1 in der 17,8. min, etwa 11 min später als in der 5 mg-Serie. ($2p > 0,005$).

4. Prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität bezogen auf die einzelnen Schlafstadien:

Die prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität in den einzelnen Schlafstadien während 40 sec-Äpochen war in den Schlafstadien B_0 bis E in den beiden Serien gleich. Die kleinen Differenzen sind vor allem auf die grobe Auswertung der σ -Aktivität in 10%-Einheiten (Index 1 entspricht 10%) zurückzuführen. Dagegen bestand eine deutliche Divergenz der prozentualen Häufigkeit der σ -Aktivität zwischen den beiden Serien in den Vigilanzstadien A_0 bis A_2 , d.h. ein verstärktes Auftreten der σ -Aktivität in der Serie 5 mg + Serumkonzentrat.

5. Prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität bezogen auf die Gesamtableitungszeit:

Die Serie 5 mg Th./kg + Serum zeigte eine weit höhere prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität während der 50-minütigen Ableitungszeit (41,8%) als die Serie ohne Serum (19,9%). Da die prozentualen Häufigkeiten der σ -Aktivität in den einzelnen Schlafstadien zwischen den beiden Versuchsserien nicht durchweg gleich waren, ist die höhere prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität während der Gesamtableitungszeit in der 5 mg + Serum-Serie nicht nur auf die längere Narkosedauer in dieser Serie, sondern auch auf die vermehrte σ -Aktivität in den Müdigkeitsstadien A_0 bis A_2 dieser Serie zurückzuführen.

6. Mittlerer Verlauf der σ -Aktivität:

Während der Schlafstadien B_0 bis E verhielten sich die mittleren Verlaufskurven analog den verschiedenen Narkoseverläufen, da ja die prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität in diesen Schlafstadien in beiden Serien gleich ist. Diese Analogie bestand nicht mehr in den Müdigkeitsstadien A_0 bis A_2 , wo die σ -Aktivität in der Serie mit Serumkonzentrat weit stärker in Erscheinung tritt als in der Serie ohne Serumkonzentrat.

7. Prozentuale Häufigkeit der Rho-Wellen bezogen auf die einzelnen Schlafstadien:

Die Rho-Wellen treten in den beiden Serien übereinstimmend nur in geringem Maße in den A₁- bis B₁-Stadien in Erscheinung, stets unter der 10%-Grenze.

8. Prozentuale Häufigkeit der RAB, bezogen auf die einzelnen Schlafstadien:

In den beiden Serien übereinstimmend erscheinen die RAB maximal (12-56%) in den A₀- und A₁-Stadien, seltener in den mittleren und tieferen Schlafstadien, wenn sie wie meist nicht völlig fehlen.

9. Prozentuale Häufigkeit der LAB, bezogen auf die einzelnen Schlafstadien:

Die LAB treten in den beiden Versuchsserien hauptsächlich in den A- und B-Stadien auf, kaum in den D-Stadien. In den A₁- und A₂-Stadien der Serie 5 mg Th. + Serum sind sie verglichen mit der Serie 5 mg ohne Serum etwas vermindert.

10. Pulsfrequenz:

Latenzzeit, Dauer der Frequenzsteigerung, Eintritt des maximalen Pulses waren in den beiden Versuchsserien gleich. Das Maximum dagegen dauerte in der 5 mg-Serie signifikant länger als in der Serie 5 mg + Serumkonzentrat.

Die prozentualen Frequenzsteigerungen unterscheiden sich nicht.

F. DISKUSSION1. Klärung und Abgrenzung der Versuchsbedingungen:

Die Untersuchungen von Kurz 1968 an der isoliert durchströmten hinteren Extremität von Kaninchen ergaben, daß die Thiopentalkonzentration im Blut nach schneller Injektion 4 mal größer ist als nach langsamer Injektion trotz gleicher applizierter Menge. Ebenso verhalten sich die Thiopentalkonzentrationen im Muskelgewebe. Außerdem konnte Kurz objektivieren, daß bei niedriger Thiopentalkonzentration im Blut, Muskel (bei niedriger Dosis und/oder langsamer Injektionsgeschwindigkeit) die Bindung an Proteine groß ist (z.B. 90%_ige Bindung bei 100 mg Thio. /ml), bei hoher Thiopentalkonzentration dagegen (hohe Dosis und/oder rasche Injektionsgeschwindigkeit) die Bindung gering ist (Kurz, 27a. Doenicke, A., 13).

Da die Parameter Dosis (relative Dosis: 5mg/kg KG bzw. absolute Dosis: 356 bzw. 352 mg (vgl. Tab.1)) und Injektionsgeschwindigkeit (35 mg/sec) in beiden Versuchsserien dieser Arbeit gleich waren, bedeutet dies für die Versuchsbedingungen, daß während der ersten 10 Sekunden die Thiopentalkonzentrationen und Plasmaproteinbindungen in beiden Serien noch gleich waren. Die zusätzliche Infusion von 40 ml Serumkonzentrat bei der ~~einen~~ Versuchsserie nach der Thiopentalinjektion, erfolgte langsam über 2 Minuten hin, d.h. 3,3 ml in 10 sec, so daß bei der kurzen Latenzzeit von etwa 20 sec nach Thiopentalinjektion und der rapiden Narkosedynamik bei diesem Pharmakon (vgl. S.) wohl kaum eine Veränderung der anfänglichen Narkosephasen und etwa der begleitenden Kreislaufveränderungen in dieser Serie zu erwarten war. Die durch die Plasmainfusion initiierte Veränderung der Proteinbindung im Sinne einer Erhöhung des gebundenen Thiopentalanteils mußte allerdings spätestens die Narkosedauer und die postnarkotische Schlafphase beeinflussen.

2. Narkosephasen, Narkosedauer, postnarkotische Schlaf- und Proteinkinbindung:

Die Ergebnisse der 5 mg-Serie, obwohl unter den üblichen Bedingungen durchgeführt, lassen sich nur schwer mit anderen Forschungsergebnissen in der Literatur vergleichen. Dies liegt nicht nur an den verschiedenen Untersuchungs- und Auswertungsmethoden, an Zusatzmedikationen (z.B. Lachgas), an anderen Dosierungen; meist wird die erst in jüngerer Zeit entdeckte Bedeutung der Injektionsgeschwindigkeit für den Narkoseverlauf entweder nicht berücksichtigt oder die Injektionszeit weicht von der in dieser Arbeit verwendeten ab. Die ermittelten Zeiten für die einzelnen Narkosephasen wie Latenz im Mittel 24 sec, Anflutdauer 10 sec, Maximumseintritt in der 34. sec, Maximumsdauer 53 sec, Abfluten in der 87. sec, Narkoseende nach 127 sec nach Injektionsbeginn - bei einer Dosis von 5 mg/kg KG und einer Injektionsdauer von 10 sec - stimmen mit den Ergebnissen von Mann überein, der unter ähnlichen Versuchsbedingungen (mittlere Dosis 5,4 mg/kg KG) mit Ausnahme einer etwas längeren Injektionsdauer von 20-30 sec gearbeitet hat. (Mann, 28). Die pharmakokinetischen Grundlagen sind unter Berücksichtigung der heute einschlägigen Literatur bereits auf S. 5 systematisch zusammengefaßt.

Entsprechen der langsamen und relativ späten (nach Thiopentalinjektion!) Serumkonzentrationsinfusion und der raschen Wirkungsentfaltung von Thiopental am ZNS, waren in der Serie 5 mg + Serum die frühen Narkosephasen wie Latenz, Maximum, Beginn des Abflutens im Vergleich von denen der 5 mg-Serie noch nicht verschieden (Tab. 5), die Erhöhung der Plasmaproteinkinbindung aufgrund der Erhöhung des Plasmaproteinspiegels trat erst mit dem verzögerten Erreichen von C_0 , dem Narkoseende, in Erscheinung. Die Narkose dauerte um 1,0 Minuten signifikant länger ($p < 0,0005$) und endete erst in der 187. sec. Ebenso wurden die Schlafstadien B_0 3 min später ($p < 0,0025$), A_2 5,7 min später ($p < 0,0025$), A_1 11,6 min später als in der 5 mg-Serie erreicht (vgl. Tab. 6).

Daß zwischen den beiden Serien kein signifikanter Unterschied in der prozentualen Häufigkeit der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtableitungszeit besteht, darf nicht als Widerspruch zu den obigen Ergebnissen des Sedationseffekts gewertet werden: wegen der relativ kurzen Ableitungszeit von 50 Minuten tritt nur in der 5 mg-Serie eine sekundäre Wirkung (während der 40. und 50. Minute) mit den Schlafstadien A, B in Erscheinung, während das bei der Serie mit 5 mg + Serumkonzentrat mit verzögertem Ausklingen der Narkose nicht der Fall ist. Dies führt wahrscheinlich dazu, daß vorhandene Unterschiede untergehen.

5. pharmakologischer Effekt von Thiopental auf die Graphoelemente des EEG:

Die EEG-Muster in Narkose unterscheiden sich von den Mustern des physiologischen Schlafes nicht nur durch die Gleichförmigkeit, mit der sie in den einzelnen Schlafstadien beibehalten werden. Hinzu gesellen sich spezifische Effekte des Narkotikums abhängig von Menge, Applikationsart, Resorptions- und Abbaugeschwindigkeit (Kugler, 24). Zur quantitativen Erfassung dieser pharmakologischen Effekte auf das EEG ist allerdings die Kenntnis der Graphoelemente des physiologischen Schlafes beim gesunden Menschen Voraussetzung (Abb. 14 !). Die Untersuchungen von Kugler 1972 und Solfrank 1971 haben hierzu eine gute Grundlage geschaffen.

a) k-komplexe und V-Wellen

Im Gegensatz zum Erscheinungsbild im physiologischen Schlaf (vgl. Tab. 9) treten in Thiopentalnarkose keine k- und V- (=Vertexwellen) auf. Dies spricht für eine Blockierung der Afferenzen dieser unspezifischen Reizantworten durch das Narkotikum. Man könnte daran denken, daß entweder keine Verarbeitung der Afferenzen im Cortex stattfindet oder, daß bereits tiefer liegende Schaltstellen etwa in der Formatio reticularis blockiert sind.

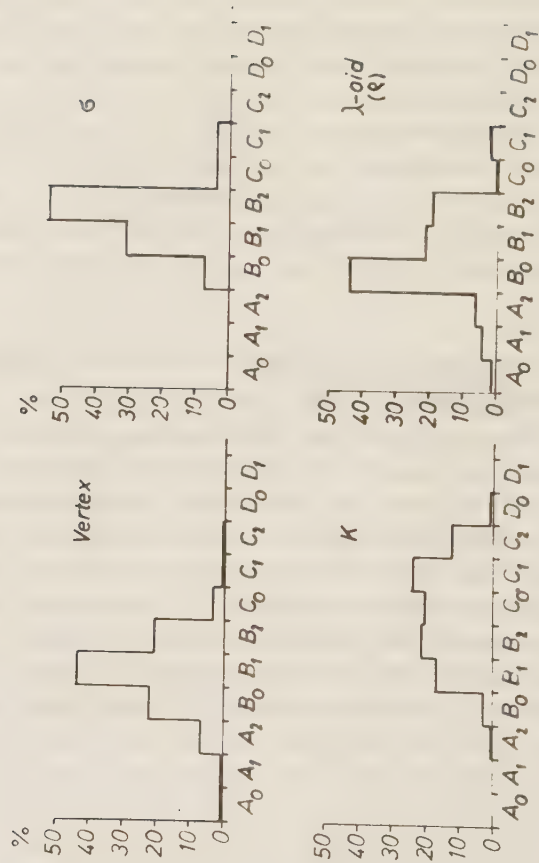


Abb. 14 Prozentuale Häufigkeit der Graphoelemente des physiologischen Schlafes, bezogen auf die einzelnen Schlafstadien (nach Kugler).

b) σ -Aktivität:

1. Bedeutung der Grundtätigkeit (Amplitude und Regellaß) im EEG für das Auftreten der σ -Aktivität (σ -Spindeln im physiologischen Schlaf):

Solfrank konnte eine Korrelation zwischen unregelmäßiger Grundtätigkeit und niedriger Amplitude (kleiner als $20\mu V$) feststellen im Gegensatz zur regelmäßigen Grundtätigkeit, die nicht deutlich mit bestimmten Amplitudengrößen korrelierte. Die Ergebnisse dieser Arbeit hier, die allerdings für eine derartige Untersuchung von einem etwas geringem Versuchsmaterial ausgehen, zeigen auch eine Korrelation zwischen regelmäßiger und größerer Amplitude (ab $25\mu V$) neben der zwischen unregelmäßiger Grundtätigkeit und niedriger Amplitude (vgl. S. 20, 21).

Solfrank fand weiter ein gehäuftes Auftreten von σ -Spindeln bei unregelmäßiger Grundtätigkeit übereinstimmend mit Johnson 1969, ebenfalls bei niedriger Amplitude.

Interpretatorisch wurde der Häufung von Graphoelementen bei unregelmäßiger Grundtätigkeit folgende Hypothese unterlegt: Ein stabiler α -Rhythmus blockiert subkortikale afferente Reize und damit kortikale, im EEG meßbare Reaktionen, die dagegen bei instabilem α -Rhythmus zur Geltung kommen können.

In Anbetracht dieser Zusammenhänge wurde in dieser Arbeit darauf geachtet, daß die beiden Versuchsserien in der Zusammenstellung von Regellaß und Amplitudengröße der EEG-Grundtätigkeit ihrer Versuchspersonen möglichst übereinstimmen.

2. σ -Aktivität im physiologischen Schlaf und in Thiopentalnarkose.

Der pharmakodynamische Effekt von Thiopental auf die σ -Aktivität ist sehr eindrucksvoll. Dies quantitativ zu erfassen ermöglicht die Studie von Kugler 1972 über die Häufigkeit der Graphoelemente im physiologischen Schlaf (Abb. 14).

In Thiopentalnarkose findet sich nicht nur eine Steigerung der σ -Aktivität in den B_0 - bis C_1 -Stadien, in denen die σ -Aktivität im physiologischen Schlaf auftritt, sondern praktisch in allen Schlafstadien von A_0 (bzw. A) bis L mit einer prozentualen Häufigkeit je nach Schlafstadium von 18-100%. Das Maximum von 100% erscheint in den C -Stadien (Tab. 8).

3. σ -Aktivität in Thiopentalnarkose ohne und mit Serumkonzentrat:

α) Ein Vergleich der σ -Aktivität der beiden Versuchsserien zeigt allerdings nicht in allen Schlafstadien eine gleiche prozentuale Häufigkeit. Nur in den B_0 - bis E -Stadien findet sich eine Übereinstimmung der Serien, nicht aber in den Müdigkeitsstadien A_0 bis A_2 . In der Serie mit Serumkonzentrat ist die prozentuale Häufigkeit der σ -Aktivität (im Mittel 51,6%) weit höher als in der Serie ohne Serumkonzentrat (im Mittel 20%).

Dieser Tatbestand läßt zweierlei Hypothesen vermuten:

Entweder findet in den A -Stadien eine additive Wirkung des Serumkonzentrats zur Thiopentalwirkung statt,

oder ein potenzierender Effekt des Thiopental, ausgelöst und gefördert durch Serumkonzentrat.

Eine dieser Hypothesen auszuschließen gelingt unter Heranziehung der Ergebnisse des Okulogramms.

β) Wirkung von Thiopental auf subkortikale Hirnfunktionen:

T. Gordh hat 1952 (21) an Tieren nachweisen können, daß Thiobarbiturate über den ganzen Hirnstamm hin, vom Thalamus bis zum Telencephalon, in gleicher Weise auf die Hirnfunktionen einwirken und zwar im Sinne einer Dezerebration. Das würde für unsere Untersuchung bedeuten, daß Thiopental in gleicher Weise einwirkt sowohl auf die σ -Aktivität, da die spindeligen Systeme ihre Schaltkerne im Cortex und Thalamus haben, wie auch auf die raschen und langsamen Augenbewegungen, die von den motorischen Augenmuskeln in der formatio reticularis ausgehen. Würde die

Erhöhung der σ -Aktivität in den A-Stadien der 5 mg + Serum-Serie durch eine Potenzierung des Thiopental (ausgelöst durch den erhöhten Serumproteinspiegel) verursacht, so müßte ihr eine analoge Veränderung der Augenbewegungen in den A-Stadien entsprechen.

γ) σ -Aktivität im Vergleich mit dem Okulogramm:

Die Häufigkeit der RAB in den A-Stadien stimmt in beiden Serien überein, die der LAB im A₀-Stadium ebenfalls. In den A₁- und A₂-Stadien der Serie 5 mg + Serum treten die LAB allerdings etwas weniger in Erscheinung als in der Serie ohne Serum.

δ) Hypothese:

Damit muß bei der Interpretation der σ -Aktivität in den A-Stadien der Thiopentalnarkose mit erhöhtem Serumproteinspiegel eine Potenzierung pharmakodynamischer Effekte von Thiopental ausgeschlossen werden. Es könnte sich also um einen additiven Effekt des Serumkonzentrats handeln. Dies müßte allerdings erst anhand von EEG-Analysen unter den spezifischen Versuchsbedingungen variierender Serumproteinspiegel erhärtet werden.

c) Rho-Wellen

Eine weitere pharmakologische Wirkung von Thiopental auf die Graphoelemente des EEG ist die Verminderung der Rho-Wellen. Diese Aussage ist möglich beim Vergleich der eigenen Ergebnisse in Thiopentalnarkose mit den Untersuchungen Kuglers 1972 (25) über die Graphoelemente im physiologischen Schlaf. Die Rho-Wellen treten in beiden Serien nur in den A₁- bis B₁-Stadien auf (unter 10%), den Schlafstadien, die im physiologischen Schlaf das meiste Auftreten der Rho-Wellen aufweisen. Unterschiede fehlten.

4. Wirkung von Thiopental auf das Herz-kreislaufsystem:

Um Grundlegendes über den Einfluß von Narkotika auf das kardiovaskuläre System aussagen zu können, müssen die Veränderungen der Funktionen des Myokard, des vasomotorischen Zentrums, der Baro- und Chemorezeptoren, der Blutgefäße, des autonomen Nervensystems etwa in Abhängigkeit von Dosis (Verdünnung), Injektionszeit (Price et al, 32; Barron and Dundee, 1; Dundee, 14), Plasmaspiegel des Narkotikums, Schlafteiefe (Fieldman et al., 16) usw. verglichen werden. Um aus der reichen Literatur über Thiopental nur wenig herauszugreifen:

Narkotisch wirksame Konzentrationen von Thiopental senken die myokardiale Kontraktilität. Price zeigte dies 1955 an dem Herz-Lungen-Präparat eines Hundes, da bei intaktem Organismus kompensatorische Antworten dieses Faktum relativ schwierig demonstrieren lassen (Price 1960). Da gleichzeitig nicht die Produktion von Katecholaminen in der NNR stimuliert wird, nimmt das Schlagvolumen ab, ebenso die Gipfelgeschwindigkeit des Blutausswurfs (Price, 32). Die kompensatorische Steigerung der Pulsfrequenz, die in den beiden Versuchsserien wegen der starken Streuung ohne signifikanten Unterschied 42% und 36% betrug und mit den Ergebnissen von Mann übereinstimmt (46%), (vgl. Tab.12), ist meist ungenügend (Etsten and Li, 15; Koppermann et al, 23). Dadurch sinkt das Herzminutenvolumen ab, peripherer und elastischer Widerstand steigen an (Etsten and Li, 15; Prime and Gray, 35). Durch die verminderte Druck-Volumen-Arbeit kommt es meist zum Abfall des systolischen Blutdrucks, der mit dem Plasmaspiegel des Thiopental und der EEG-Schlafteiefe in Beziehung steht (Fieldman et al., 16).

Diese Wirkungszusammenhänge wurden nur am Pulsfrequenzverlauf beobachtet. Während die Latenzzeit (24 sec), die Dauer der Frequenzsteigerung (8 sec), der Maximumseintritt in der 32. min etwa in den beiden Versuchsserien gleich waren, dauerte die maximale Kompensationsfrequenz in der 5 mg-Serie im Mittel 75 sec, in der Serie 5 mg + Serum im Mittel 46 sec ($p < 0,025$).

G. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 15 gesunden Versuchspersonen wurden die Stadien der Narkose nach i.v. Injektion von Thiopental mit denen von Thiopental und gleichzeitiger Gabe von Serumkonzentrat verglichen.
2. Die Narkosestadien wurden elektroenzephalographisch mit einigen anderen Meßgrößen registriert und visuell analysiert.
3. Mit Serumkonzentrat dauerte die Thiopentalnarkose signifikant länger als ohne Serumkonzentrat ($2p > 0,001$).
4. Mit Serumkonzentrat war die α -Aktivität in den Stadien A_0 bis A_2 vermehrt, was möglicherweise auf einem additiven Effekt des Serumkonzentrats beruht.
5. Mit Serumkonzentrat waren die langsamen Augenbewegungen in den Stadien A_1 und A_2 vermindert.
6. Mit Serumkonzentrat dauerte die Pulsfrequenzbeschleunigung kürzere Zeit.

Literaturverzeichnis

- 1 BARRON, D. W. and DUNDIE, J. W.:
The recently introduced rapidly-acting barbiturates;
review and critical appraisal in relation to thiopentone.
Brit. J. Anaesth. 1961:33/81

- 2 BLOCK, W. und EBIGT, J.:
Zum Stoffwechsel radioaktiv markierter Barbiturate
und Thiobarbiturate. II. Mitteilung: Analyse der
Ausscheidungsprodukte.
Arzeimittelforschung 1960:10/107

- 3 BLOCK, W. und EBIGT, J.:
Zum Stoffwechsel radioaktiv markierter Barbiturate
und Thiobarbiturate. IV. Mitteilung: Verteilung in
den Organen.
Arzeimittelforschung 1960:10/949

- 4 BRAND, L., MAZZIA, V. D. B., POZNAK, A. V., BURNS, J. J.
and MARK, L. L.:
Lack of correlation between electroencephalographic
effects and plasma concentrations of thiopentone.
Brit. J. Anaesth. 1961:33/92

- 5 BRODIE, B. B., MARK, L. C., PAPPER, E. M., LIEF, P. A.,
BERNSTEIN, E. and ROVENSTINE, E. A.:
Fate of thiopental in man and a method for its estimation
in biological material.
J. Pharm. and Exper. Th. 1950:98/85

- 6 BRODIE, B. B.:
Physiological disposition and chemical fate of
thiobarbiturates in the body.
Fed. Proc. 1952:11/632

- 7 BRODIE, B.B., KURZ, H. and SCHANKER, L.B.:
The importance of dissociation-constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid.
J. Pharmacol. and Exper. M. 1960:130/20

- 8 COOPER, J.R. and BRODIE, B.B.:
Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental
J. Pharmacol. and Exper. M. 1957:120/75

- 9 DAYTON, P.G., BRAND, L., TALLER, D., MARK, L.C.:
Passage of thiopental and barbital into ocular and cerebrospinal fluids of dog.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961:107/130

- 10 DOENICKE, A.:
General pharmacology of barbiturates. Duration of action, metabolism, physiochemical factors.
Acta anaesth. Scandinav. 1965:Supplement XVII/11

- 11 DOENICKE, A.:
Die Bedeutung der physikalisch-chemischen Faktoren für den verschiedenen Wirkungsablauf nach Thiobarbituratnarkosen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 1965:250/243

- 12 DOENICKE, A., KUGLER, J., SCHELLENBERG, A. und GÜNTHER, TH.
The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 1966:38/580

- 13 DOENICKE, A.:
Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher Narkotika.
Anaesth. prax. 1970:5/17

- 14 DUNDEE, J.W.:
Clinical Pharmacol. Ther. 1967:8/91
- 15 EISEN, S. and LI, J.H.:
Hemodynamic changes during thiopental anaesthesia
in humans: Cardiac output, stroke volume, total
peripheral resistance and intrathoracic blood volume.
J. Clin. Invest. 1955:34/500
- 16 FIELDMAN, E.J. RIDLEY, R.W. and WOOD, E.H.:
Hemodynamic studies during thiopental sodium and
nitrous oxide anaesthesia in humans.
Anesthesiology 1955:16/473
- 17 FREY, H.H., KLEINEBRAND, H. und KRAUSE, D.:
Untersuchungen über die Stoffwechselleistung der
Leber beim Barbiturat-Abbau.
Arch. int. pharmacodyn. 1959:121, 125
- 18 FREY, H.H., DOENICKE, A. und JAGER, G.:
Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im
Stoffwechsel von Thiobarbituraten.
Med. exp. 1961:4/243
- 19 GAUDETTE, L.E. and BRODIE, B.B.:
Relationship between the lipid solubility of drugs
and their oxidation by livermicrosomes.
Biochem. pharmacol. 1959:2/89
- 20 GOLDSTEIN, A. and ARNOW, L.:
The duration of action of thiopental and pentobarbital.
J. Pharm. and Exp. Th. 1960:128/1
- 21 GORDH, Th.:
Intravenous barbiturate anesthesia in the treatment of
convulsions due to local anesthesia.
Proceedings of the 2nd congress of the Scand. Soc. Anesthesiol.
Stockholm 1952:67-69

- 22 HUNTER, A.R.:
Intravenous anaesthesia and circulation time.
Brit. Med. J. 1947:1/16
- 23 KOPFERMANN, E., BRENDDEL, W. und THAUER, K.:
Reaktivität des Kreislaufs in Narkose. (Ein Beitrag
zur Frage des Mechanismus der Kreislaufumstellung
in Narkose).
Pflügers Archiv ges. Physiol. 1955:260/239
- 24 KUGLER, J.:
Electroencephalographie in Klinik und Praxis.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1966 (2. Auflage)
- 25 KUGLER, J. und LAUB, M.:
Lambdoid-Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf.
in: "Die Natur des Schlafes", Hrsg. U.J. Jovanovic.
Fischer-Verlag, Stuttgart 1972
- 26 KURZ, H.:
Die Bedeutung physikalisch-chemischer Faktoren für
Resorption, Verteilung, Umbau und Ausscheidung von
Arzneistoffen.
Mitt. dtsch. pharm. Ges. 1964:34/73
- 27 KURZ, H.:
Arch. exp. Path. Pharma. 1966:255/33
- 27a KURZ, H.:
Herbsttagung der Dt. Pharm. Gesellsch., Düsseldorf, 1968
- 28 MANN, H.:
Pharmakodynamik der Narkoseeinleitung. Beitrag zur
Auswertung polygraphischer Registriermethoden am
Beispiel des Thiopental.
Dissertation München 1971

- 29 MARK, L.C., BURNS, J.J., CAMEROMANES, C.J., NGAI, S.H.,
TRONSOFF, N., PAPPER, E.M. and BRODIE, B.B.:
The passage of thiobarbiturates and their oxygen
analogs into the brain.
J. Pharma. and Exp. Th. 1958:123/70
- 30 PRICE, H.L. and HELDRICH, M.:
The effect of cyclopropane, diethylether, nitrous
oxide, thiopental and hydrogen in concentration on
the myocardial function of the dog heart-lung preparation.
J. Pharma. and Exp. Th. 1955:115/206
- 31 PRICE, H.L., DUNDEE, J.W., and CONNER, E.H.:
Rates of uptake and release of thiopental by human
brain: relation to kinetics of thiopental anesthesia.
Anesthesiology 1957:40/187
- 32 PRICE, H.L.:
General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Reviews 1960:40/187
- 33 PRICE, H.L.:
A dynamic concept of distribution of thiopental in
the human body.
Anesthesiology 1960:21/187
- 34 PRICE, H.L.:
The uptake of thiopental by body tissues and its
relation to the duration of narcosis.
Clin. Pharm. Ther. 1960:1/16
- 35 PRIME, F.J. and GRAY, T.C.:
Effects of certain anesthetics and relaxant agents
on circulatory dynamics.
Brit. J. Anaesth. 1952:24/108
- 36 REMMER, H. und SIEGERT, M.:
Beschleunigung des Abbaus und Adaption des ZNS während
der Gewöhnung an Barbiturate.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. path. Pharma. 1960:240/22

- 37 SOHRING, K. und DIETZ, W.:
Lentobarbital - ein Abbauprodukt von Thiopental.
Klin. Wschr. 1956:34/705
- 38 SOLFRANK, G.H.:
Spontane Vigilanzschwankungen im EEG des Menschen
bei Tage.
Dissertation München 1971
- 39 SCHOLZ, R. und BÜCHER, Th.:
Ed. B. bin-free perfusion of rat liver. Control of
energy metabolism.
Ed. B. Chance Acad. Press, New York S. 393, 1965
- 40 SCHOLZ, R., SCHWARZ, F. und BÜCHER, Th.:
Z. klin. Chemie, 1966:4/179
- 41 TAYLOR, J.D., RICHARDS, R.K. and TABERN, D.L.:
Metabolism of S³⁵ Thiopental.
J. Pharma. and Exp. Th. 1952:104/93
- 42 TAYLOR, J.D., RICHARDS, R.K., DAVIN, J.C. and ASHER, J.:
Plasmapbinding of thiopental in rabbit.
J. Pharma. and Exp. Th. 1954:112/40
- 43 Wallis, W.A. and Roberts, H.V.:
Methoden der Statistik, Rowohlt-Verlag
- 44 WINTERS, W.D., SPECTOR, E., WALLADS, D.P. and
SHIDEMAN, F.E.:
Metabolism of thiopental-S³⁵ and thiopental-2-C¹⁴
by a rat liver mince and identification of pento-
barbital as a maior metabolite.
J. Pharma. and Exp. Th. 1955:114/343

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich für die
Überlassung des Themas und seine freundliche
Unterstützung. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr.
J. Kugler für die Auswertung der EEG-Befunde
und seine hilfreiche Diskussionsbereitschaft.
Nicht zuletzt gilt mein Dank Frl. Laub.

Lebenslauf

Am 11.9.1947 wurde ich als 3. Kind des Diplomvolkswirts Dr. rer. pol. Hans Huber und seiner Gattin Dr. phil. Irmgard Huber geb. Strasser in Weiden geboren.

Im Herbst 1953 wurde ich in die Gerhardinger-Schule in Weiden eingeschult, von wo ich nach 5 Volksschuljahren im September 1958 in das humanistische Augustinus-Gymnasium in Weiden übertrat, an dem ich im Sommer 1967 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Medizinstudium an der Universität München, legte dort am 2.10.1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 2.4.1970 die ärztliche Vorprüfung ab. Im WS 1971/72 wechselte ich an die Universität Heidelberg über, wo ich im Dezember 1973 die ärztliche Prüfung ablegte.

